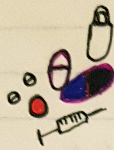
بسم الله الرحمن الرحيم



PHRMACOLOGY

تفريغات للدكتور الفاضل : عبد المتعال فودة

DR: Abdel motaal fouda

افعل كل الخير الذي تستطيع ، بكل وسيلة تستطيع ، بكل السبل الممكنة ، في كل مكان تكون فيه
في كل الأوقات ، لجميع الناس طالما تستطيع ❤

- المحاضرة الأولى ● General principles of pharmacology -01-
- chapter 1 ● Drug Receptor and binding

أهلاً بيكم ونبتدي على طول أشرح أولى فيديوهات شابتر الـ general .
شبتر الـ General principle هنلاقيه بادئ بشوية defenetion أو مصطلحات .
احنا تكلمنا قبل كده عن الفرق بين الـ medical pharmacology كـ(الـ) basic science
والـ clinical pharmacology كـ clinical science مش هعيد نفس الكلام إللي قولته قبل كده
لكن هأكد عليك إن احنا مهتمين جداً بدراسة الدوا من بعد ما يدخل جسم العيان
الحاجة التانية إن الشبتر ده مبيتكلمش على دوا معين ، ده بيتكلم على general principle
يعني إيه القوانين والقواعد والـ Rules إللي بتحكم استخدام الدوا بشكل عام
فهنشوف مثلاً هنبتدي كده ، هتقلك والله إنت هتتخرج طبيب ❤ ، وهتتخرج بتستخدم
الدوا ⟸ As clinical tool

ده الـ Drug الدوا تاعك إللي إنت هتستخدمه **Drug** وده العيان **Pateint**

طيب حضرتك الشبتر ده كله مهتم بالعلاقة إللي ما بين الـ Drug – Pateint
يعني تقلك إذا الدوا اشتغل في جسم العيان ، عمل Something في جسم العيان
عمل ميكانزم أو عمل cure ، ده [illegible] هنسميه Phamacodynamic

⟸ يعني إيه Phamacodynamic ?! ↓
the effect of the Drug on the human body

VISIT…

LANZAROTE Caliente.com

ايه اللي بيعمله الدوا بالظبط بالجسم عشان يؤدي effect أو علشان ال effect اللي
انت عايزه يظهر يبقى ده هنسميه Pharmacodynamic وهيشمل حاجتين
١- mechanism of Drug Action ٢- Pharmacological effect

يعني أقولك باختصار كده انت مثلاً عندك فكرة عن ال Autonomic nervous system
وعندك فكرة عن الدوا اللي اسمه Adrenaline
لو أنا قلتلك ← What is the Pharmacodyamic of adrenaline
هتقولي ال adrenaline بيروح ينبه ← α, β Receptor ده هو ال mechanism
طيب وبعدين تقولي وال effect اللي بقا هيحصل ١-٢-٣-.....
ال heart هيحصل فيه إيه "" ال Blood Pressure هيحصل فيه إيه
ال Respiration ، ال metabolism ، يبقى كل الحاجات دي اسمها Pharmacological effect

ال mechanism وال effect على بعضهم كده اسمهم Pharmacodynamic
ودي هنقضي فيها تقريباً نص الشابتر

طيب من الناحية التانية ، جسم العيان بيأثر على الدوا إزاي ؟
يعني مثلاً ال Absorption أخباره ايه "" ياترى الجسم بيمتص الدوا ولا لأ
طيب ال Distrubution أخباره ايه "" ياترى الجسم بيوزع الدوا في كل ال body tissue
ولا الدوا مبيروحش لحتت وحتت

طيب ال metabolism بتاع الدوا إزاي ؟ "" ياترى ال liver اللي بيعمل metabolism
ولا حاجة تانية

طيب ال Excretion بتاع الدوا ، الدوا بيخرج إزاي ، ياترى الدوا بيخرج As metabolite
ولا بيخرج As unchanged ، طيب مين بيخرجه ال kideny ولا ال sweat
ولا ... whatever

يبقى رحلة الدوا (Journy) بالجسم وتأثير الجسم على الدوا ده هنسميه مصطلح تاني
اسمه Pharmaco kinetics " حركية الدواء "

يبقى احنا هنقضي ٩٠٪ من هذا الشبتر في دراسة المصطلحين دول ① pharmacodynamic

● الي هو ← What Drug Do for the body

أو ← the effect of the Drug on human body

② pharmacokinetics الي هو ← the effect of the body on the Drug

وتشمل الأربع مراحل دول ← Absorption – Distrubution – metabolism – Excretion ⇐

(A) (D) (M) (E)

هنبتدي أولى الفيديوهات النهارده بالجزء بتاع ال Pharmacodyamics

هنبتدي بـ إزاي الدوا بيشتغل بجسمك ، هنبتدي نتكلم عن ال mechanism وال effect

إزاي الأدوية عموماً "بشكل عام" ممكن تؤثر على ال human body أو ال tissue

بشكل عام .

طيب هنبتدي بال pharmacodynamics :-

هقلك أن أي دوا في الدنيا لما هتديه ، لو جيت أسألك هتقولي هو الدوا بشكل عام

لو ~~حب~~ حبيت تتخيل أي دوا بشكل عام ،، ممكن يكون بيأثر على ال tissue إزاي

هتقلي والله كلة tissue كلة ~~X~~ كبيرة مقدرش أقول heart ، lung ، brain ...

ندخل على ال cellular Level

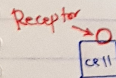
هتقلي والله الدوا بيشتغل على ال body cells هقلك صح ، طيب نتوقع

بيشتغل على ال body cells إزاي ، يعني بيشبك في ايه ؟؟ ، بيتعامل مع ايه ؟

هتقلي يبقى الدوا مؤكد له Target يعني أهداف بيتعامل معها ، هقلك صح

طيب اديني مثال لل Target

احنا عندنا ٧ target ، ممكن الدوا يتعامل ~~معها~~ معها ، لكن احنا اهتمينا بأهم أربعة



أهم ٤ الي هو مثلاً .. أي خلية بالدنيا بتلاقي عليها حاجه اسمها ① Drug Receptor

ممكن الدوا يسيب ال Receptor ويروح لحاجه اسمها ② Ion channel

طيب ③ ممكن الدوا يروح يتعامل مع Enzymes

وهذا ال enzyme يا يكون Intracellular أو Extracellular

يبقى رقم 3 عندنا ال target هي ال enzyme

④ ممكن الدوا يكون بيتعامل مع Carrier molecule أو [Transporter]

انت أخدت مثلاً بال Biochemistry إن الجلكوز (glucose) عشان يدخل الخلية بدخل بمساعدة حاجة اسمها glucose transporter

طيب ما الدوا بتاعي ممكن يروح للTransporter ده ، either إنه هيزود ال number بتاع ال transporter أو يقلله وبالتالي الدوا هيأثر على ال transport of glucose In و out ← ال cell [In and out side the cell]

← يبقى انت عندك 4 target ~~4~~ محسين بنتكلم عنهم

① Receptor ② Ion channel ③ enzymes ④ carrier molecule

بعض الكتب تسميهم ← Body control system

يعني بعض الكتب الأجنبية بيسمو الأربعة target دول ← Body control system

لكن مش هم دول بس إللي ممكن بيتعامل معهم الدوا ، ممكن الدوا بيتعامل مع بروتينات أخرى يعني حاجات تانية زي ال [adhesion molecule] ، زي أنواع أخرى من ال Ion channels

يعني مثلاً ساعات ال Ion channel . بتبقى على ال Sarcoplasmic Reticula ← ▢
ساعات الدوا بيشتغل على حاجة اسمها microtubular system

يعني عايز أقولك إن في target تانية غير الأربعة إلي قلتهملك ، لكن الأربعة إلي احنا بنشرحهم دول اعتبرهم the major أهم حاجة بالنسبة لنا .

طيب هل الدوا بيتعامل بس مع ال target دي سواء 4 ولا 7 ولا whatever ?
لأ ، ممكن الدوا بيشتغل بطريقة تانية غير ال Body Control system ، بس الطرق التانية متهمناش ~~[illegible]~~ أوووي ، أو متهمناش بالمرحلة دي .

يعني مثلاً لو أنا بديلك دوا اشتغل ب chemical mechanism يعني مثلاً هنفرض
إن في واحد عنده الحموضة في المعدة عالية ، عنده ال HCL عالي وبيشتكي من حموضة ،
جالك الصيادلة بيقولك عندي حموضة ومتقدرش أكل ومش عارف ايه ..
قمت انت مديله دوا Alkaline على أساس إنك تعمل نوع من ال buffering و neutralization
لل HCL

لو أنا سألتك بالحالة دي ، هل الدوا إللي عمل neutralization لل HCL ، هل يعتبر اشتغل على
ال Body control system
هتقلي لا والله مشتغلش لأنه مراحش للأربعة الكبار إللي احنا متفقين عليهم
مراحش ل Receptor ولا Ion channel ولا enzyme ولا carrier molecule

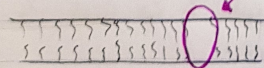
ده راح اشتغل ب chemical mechanism هقلك تمام.

طيب لو دوا راح اشتغل على metabolic pathway مثلاً عمل Inhibition لحاجة
بال metabolism بعيد عن الأربعة target ، يبقى برده بشتغل
out side the body control system

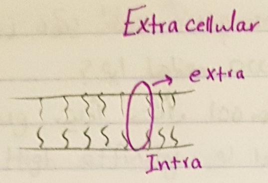
لكن على أي حال ال majority لل Drug ، وبنقدر بينا وبين بعض نعتبر إن ال [illegible] 99%
من ال Drugs هتروح تتعامل مع ال Body control system إللي هم الأربعة الكبار إللي احنا قلنا عليهم
ولذلك هم بقا دول إللي احنا مهتمين بيهم في دراستنا
وأكتر حاجة هنهتم بيها وتاخد مننا وقت موضوع ال Receptor
على اعتبار إن كلمة Receptor مهمة أووي بال Pharmacology
وحاجة widespread ومعظم الأدوية هتروحلها (Receptor)

طيب تعالو نتكلم شوية ، نعيش شوية مع ال Receptor في الفيديو ده والفيديو
إللي بعده ، ونشوف ايه حكاية ال Receptor وإيه أنواعهم وأشكالهم ونشوف كده ممكن الدوا
يشتغل عليهم إزاي

مبدئياً : تعريف ال Receptor عندنا ، هو تعريف ال Receptor للأسف احنا بنبسطهولك أووي
فبنقول إن ال Receptor ده عبارة عن protein molecule ، جزء protein بيكون
embeded بال cell membrane



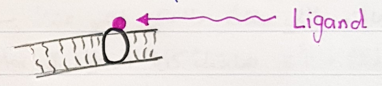
طيب ال protein ده ، له جزء بره الخلية بنسميه Extra cellular
وجزء جوه بنسميه Intracellular



حلو كده .
لكن مش ده ال defenetion ال accurate (الدقيق)
هو ال defenetion accurate ، إن كلمة Receptor تشمل أي شيء في جسمك ، ممكن الدوا يشبك فيه ، يبقى اسمه Receptor
لكن احنا هنتعامل مع كلمة Receptor في منهج الفارما بال defenetion الأول ،، إللي هو ايه هو ال Receptor لو حد سألك ؟؟

* protein macromolecule embeded in the cell membrane
وله جزء extra وله جزء Intra وحط نقطة خلصت .
مش هدخل معاك بتفاصيل أكتر من كده

طيب الدوا يشبك في Receptor ، لو راح دوا شبك في Receptor ، هنسمي الدوا إللي شبك بال Receptor



كلمة ligand ← جاية من كلمة legature يعني رابطة ، يعني حاجة عملت رابطة مع ال Receptor هنسميه Ligand

طيب إذا ال ligand ده ، عمل activation ++ ،، لل Receptor ، يتغير اسمه من لكلمة Agonist
طيب وإذا عمل Inhibition ⊝⊝ لل Receptor ، يعني عمل blocking لل Receptor ، يعني راح شبك و Just block ومعملش effect بسميه Antagonist

ده بالنسبة للمصطلحات ، لأننا هنستخدم مصطلحات كتيرة طول ما احنا ماشيين
طيب ، كلمة ligand يعني دوا شبك ولسه الراجل مقلكش هو عمل Activation ولا لأ
يعني كلمة ligand كلمة عامة ، حاجة لها القدرة على إنها تشبك ب Receptor

طيب قوة ارتباط الدوا بال Receptor ، قوة الارتباط نسميها Affinity
affinity بالانجليزي معناها empathi يعني شوية أو تعاطف أو قوة ارتباط أو رابطة
(قوة الرابطة بين الدوا وال Receptor)

طبيعي جداً أن كل ما ال Affinity تكون عالية ، كل ما ال Response عندك يكون زيادة
أو كل ما ال occupancy تكون زيادة ، كلمة occupancy معناها ايه؟
لو أنا عندي خلية عليها [redacted] 100 Receptor هنفترض إنهم 100 وأنت أديت drug
بـ sufficent concentration (تركيز كافي) ، كل ما يكون الدوا له High affinity للـ Receptor
توقع إنه يروح يشغل ال 100 Receptor ويشغلهم مع بعض
طيب كل ما يكون الدوا له Low affinity يروح يشغل شوية ويسيب شوية
مش بس كده ، ويبقى سهل جداً إنك تطلع الدوا ده من ال Receptor بأي طريقة ، يعني
بأي دوا تاني ممكن يطلعه على اعتبار إن هو له Low affinity
طيب ده من حيث المصطلحات ....

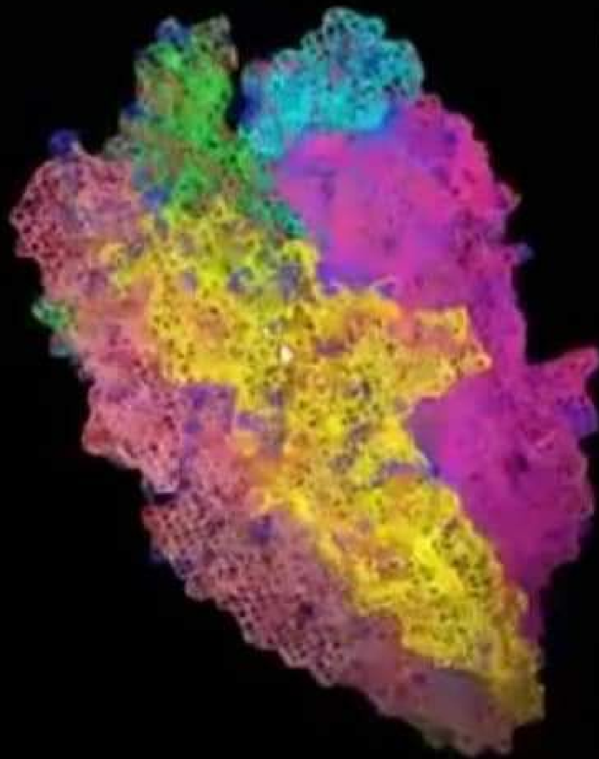
طيب من حيث بقا أنواع ال Receptor إللي عندنا ، احنا عندنا بجسمنا 4 أنواع كبار من
ال Receptor ، طبعاً هرجع وأقلك إنهم مش بس 4 ، بس إنت مطالب إنك تعرف 4 أنواع
ال major class من ال Receptor إللي عندنا
أنا نفسي أوريلك ال Receptor زي ما احنا بنشوفها على الكمبيوتر ، زي ما احنا بنتعامل معاها
الرسومات إللي عندك والشرح إللي عندك شرح توضيحي ، احنا راسمين رسومات توضيحية عشان
نبسطلك ، أنا هاخدك كده أوريلك ال Receptor زي ما بتبان على ال computer وزي ما احنا
بنعملها moduling على الكمبيوتر ونتعامل معاها ونشوف الدوا بيشبك فيها إزاي نشوفها كده
ونرجع تاني نكمل كلامنا [عرضهم الدكتور من الدقيقة 11:30]

ده يا شباب النوع الأولاني من ال Receptor المكتوب عندك تحت عنوان ligand gated Ion channel

الأول بس قبل ما أدخل بالتفاصيل ، احنا بنعرف الداتا دي إزاي ؟؟

الداتا إللي حضرتك شايفها ع الكمبيوتر دي « دي حصيلة مجموعة شغل بيعملوه الناس بتوع الفيزيا وبندخل داتا بتاعت XRay crystalography بمساعدة Software متخصصة بيكتشف الكمبيوتر يرسملنا ال chains زي ما انت شايفها كده ، كل chain عبارة عن protein chain والكمبيوتر مديلها label أو مديها لون غير التانية

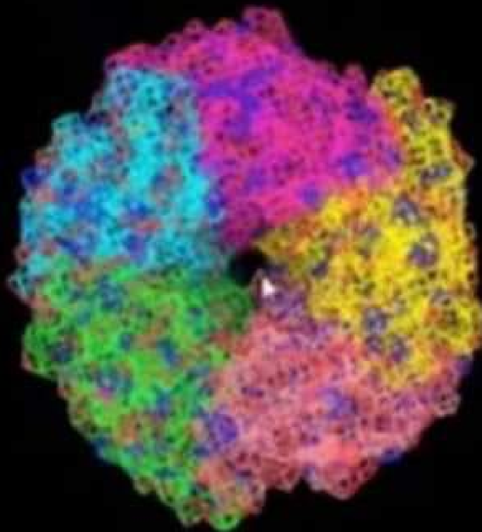
ف هتلاحظ مثلاً شوف ال chain دي (ا الزرقة) و بعدين الموف وبعدين الأصفر والأحمر والأخضر لو عديت هتلاقيهم حوالي 5 chain



لو جبيت تشوف ال Receptor من فوق هتلاقي ال 5 chain ملفوفين حوالين بعض زي الوردة كده وعاملين في النص زي ما انت شايف كده إللي هي ال Central Channel

بيجي ال ligand زي مثلاً ال Acetyl choline هيسك في chain من دي أو ساعات هيسك في 2 Chain ⇐ At the same time ⇐ يعني مثلاً 2α chain

تقوم ال chains تبعد عن بعضها ، يعني الخمسة chain إللي انت شايفهم دول يبعدو عن بعضهم ، لما يبعدو عن بعضهم ، ال channel تتفتح ، يقوم أيون Na^+ يدخل من بره ال cell لجواها

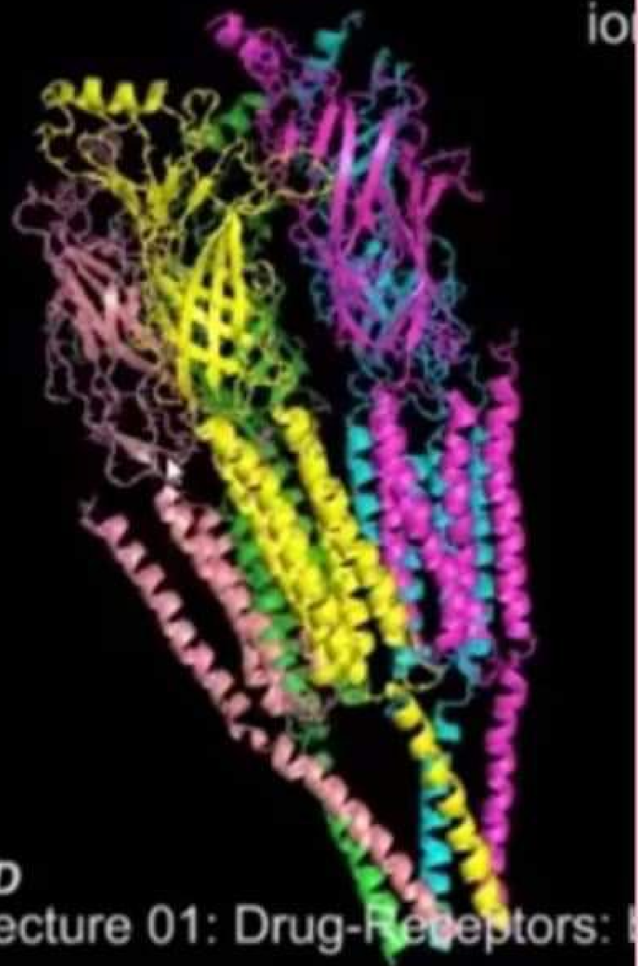


الطريقة السابقة

طيب أنا هوريك الـ Structure بطريقة تانية، عشان يبقى واضح أكتر، اسمها الـ mesh veiw

هوريهالك بطريقة تانية اسمها الـ Cartoon structure، علشان تبقى واضحة أكتر يعني هنخفي الـ mesh دي ونشوف حاجة اسمها الـ cartoon ، الـ cartoon زي ما انت شايف كده بيورينا الـ chains كما لو كانت معمولة بالـ cartoon عشان ندرس التفاصيل أكتر ، فهتلاقي الـ 5 Chain بردو زي ما انت شايف كده واقفين جمب بعضهم، كل وحده بلون



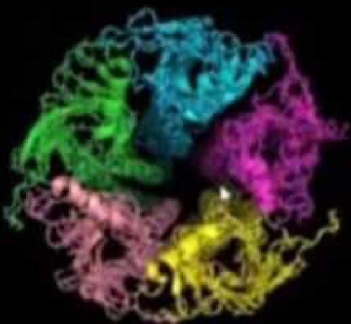


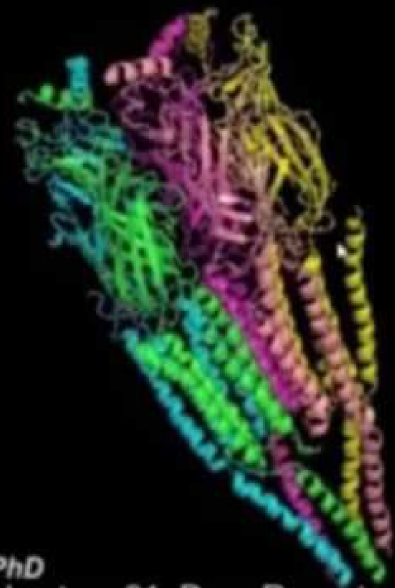
وبعدين لوحبينا نشوف من فوق ، زي ما انت شايف كده نجيب ال Receptor من فوق عشان نشوف ال channel ، بانت ال channel أهو ، وكل chain واخده لون وهكذا

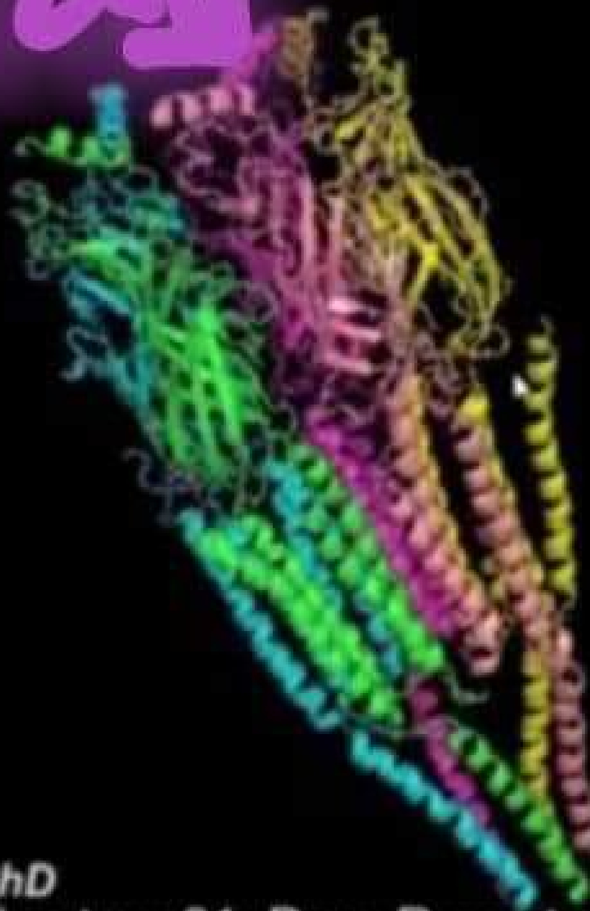
ال Receptor ده يا شباب ، ملوش second messenger ، يعني once إن هو ال acetyl choline مسك ب chain أو 2 chain من دول ، وال channel دي اتفتحت ، يقوم أيون الصوديوم يدخل زي ما انت شايف كده من بره ويدخل through the channel ، ويروح يعمل Depolarization الحكاية دي ما بتاخدش وقت ولذلك ال Receptor ده ال Response بتاعه

→ very very Rapid

وطبعاً موجود بال Structures أو ال tissue اللي محتاجه Rapid Response زي ال ganglia زي ال skeletal muscle زي بعض ال areas of CNS وهكذا ، فلو جالك MCQ دايماً اعرف أن النوع ده ملوش second messenger وهو أسرع نوع من ال Receptor






For Educational Use Only
Na
1. Direct ligand g
ion channel rece
١٢
Dr. AM Fouda MD, PhD
General Principles - Lecture 01: Drug-Receptors: binding and effe

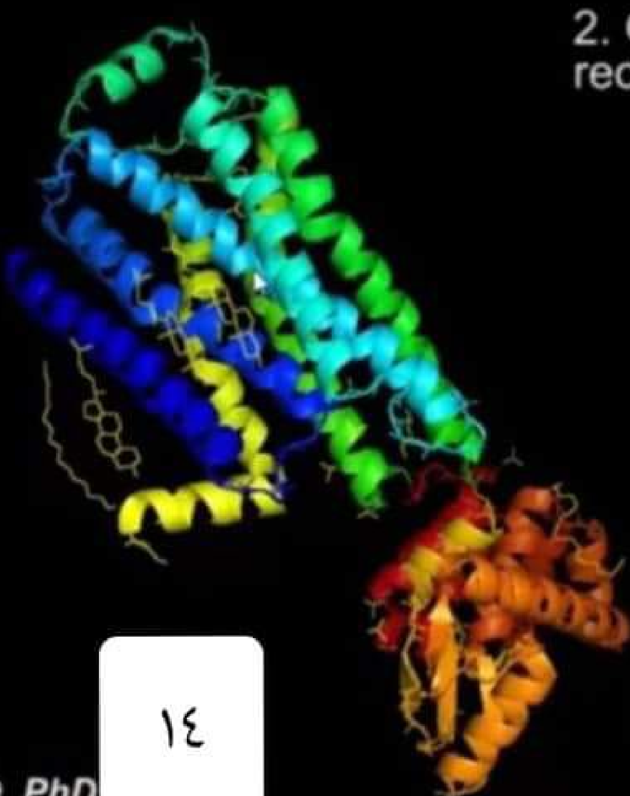
1. Direct ligand gated ion channel receptor

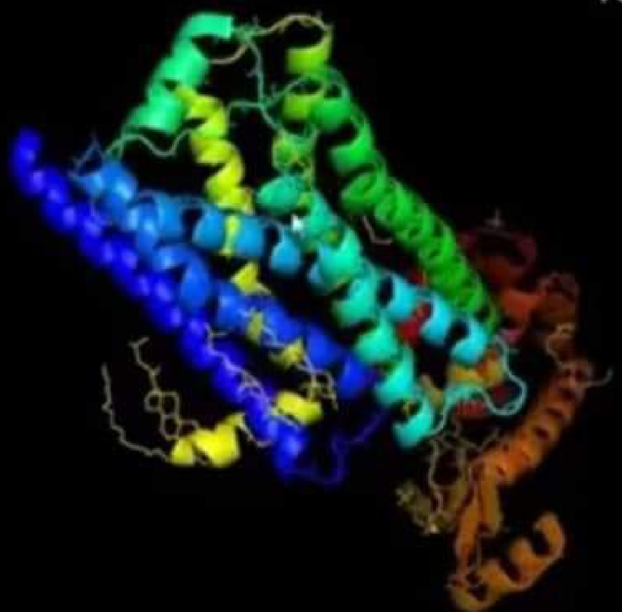


١٣

Dr. AM Fouda *MD, PhD*
General Principles - Lecture 01: Drug-Receptors: binding and effects

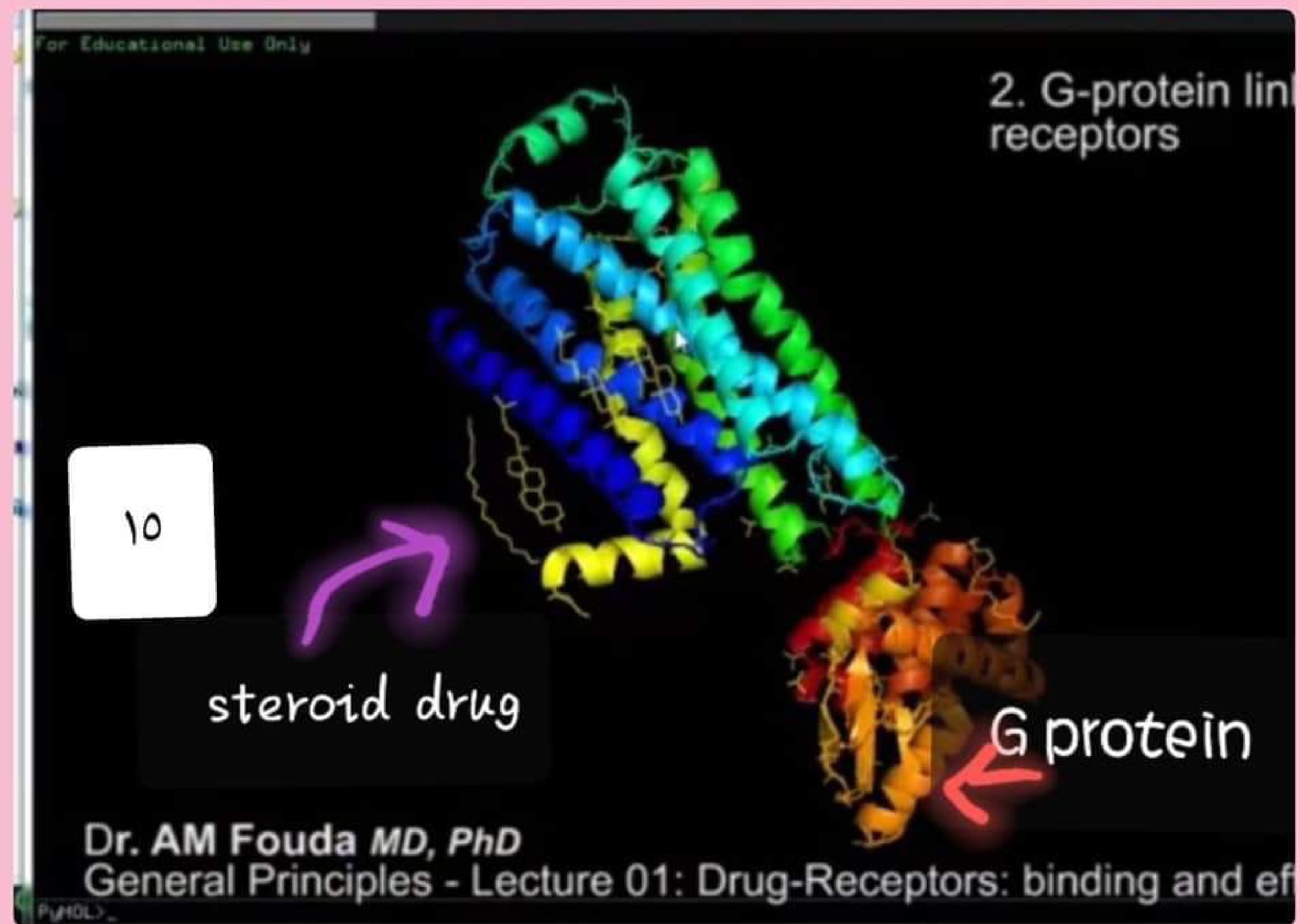
إللي قدام حضرتكْ ده يا شباب، ده النوع التاني من ال Receptor المكتوب عندك تحت عنوان G protein Coupled Receptor
وأنا عامله بال cartoon عشان يبقى واضح أكتر، هو مش زي النوع الأولاني إللي كان 5 subunit
النوع ده بيبقا 7 chains زي ما انت شايف كده يعني لو عدينا الجزء إللي فوق، خليك بالجزء إللي فوق
معايا كده، أدي الأزرق إللي باللون الغامق وبعدين أزرق باللون الفاتح بعدكده ٣، ٤، ٥، ٦، ٧
يبقا دول 7 chains ملفوفين حوالين بعضهم كده، ال 7 chains دول لو إنت ملاحظ
هتلاقيهم متصلين بجزء إللي هو تحت إللي هو الأحمر ده، الجزء الأحمر ده بيبقى Intra cellular
ده بيبقى linked داخل الخلايا بحاجة انت عارفها كويس ودرستها بال Biochemistry إللي هي G protein
ولذلك سمه اسمه كده protein linked Receptor، النوع ده يكاد يكون أكتر نوع منتشر في جسمك، يعني
~ 70% ال Receptors إللي بجسمك، هي " G protein linked "





١٤

ال Gprotein بقا إللي هيشتغل جوه ال cell يا يبقى Stimulatory يا يبقى Inhibitory
يعني الجزء الأحمر ده بعد ما الدوا يجي يربط ١١ يعني الدوا هيربط بالجزء إللي فوق ، لو إنت ملاحظ
في ستركشر (Steroid) [ ] ده دوا مثلاً ، ماسك بال chain إللي برّه دي
ال chain هتبقى Activated ، ولما تبقى Activated الجزء إللي تحت ده يأكتف جوه الخلية
ال Gptn وإنت عارف ال Gptn يا Stimulatory أو Inhibitory



١٦

ال G protein إذا كانت Stimulatory هيزود ال CAMP وإذا كان Inhibitory هيقلل ال CAMP

وما يتبع ذلك من حاجات سميها post Receptor events ، يعني مش ده موضوعنا حكاية إن ال Gptn بتشتغل أولاً ...

دي في لسه خطوات كتيرة Intracellular هتقلنا إيه إلي هيحصل بالظبط ..

في نوع تالت من ال Gptn غير ال Gs (Stimulatory) وغير ال GI (Inhibitory)

في Gφ ، ده لو كان ال Receptor ده متصل ب Gφ جوه ال Cell ، يبقا ال Gq

ده هيزود حاجة اسمها ← Inositol triphosphate ← ويزود بعدها ال Ca^{+2} ، بيعمل ال Response

← النوع ده من ال Receptor (Gptn coupled) ال Response بتاعته أبطء شوية من ال Response بتاعت ال ligand gated Ion channel ، ليه بقا ؟!

لأن النوع ده على ما ال Subunit اللي فوق دي ، ال ligand يرتبط بيها وتبقى Active وبعدين تأكتف الجزء اللي تحت بتاع ال Gptn ، ده بياخد وقت وبالتالي بتبقى نتيجته أبطء شوية من ال ligand gated Ion chanel

والنوع ده (Gptn coupled) بيبقى أشهر نوع له Second messenger زي ما وضحنا ، يعني

*

النوع التالت ياشباب معانا ال Receptor إللي هو tyrosin kinase linked Receptor

أنا عاملوله بطريقة غير ال cartoon عشان أوضحلك إنه هو بيتكون من 2 domain

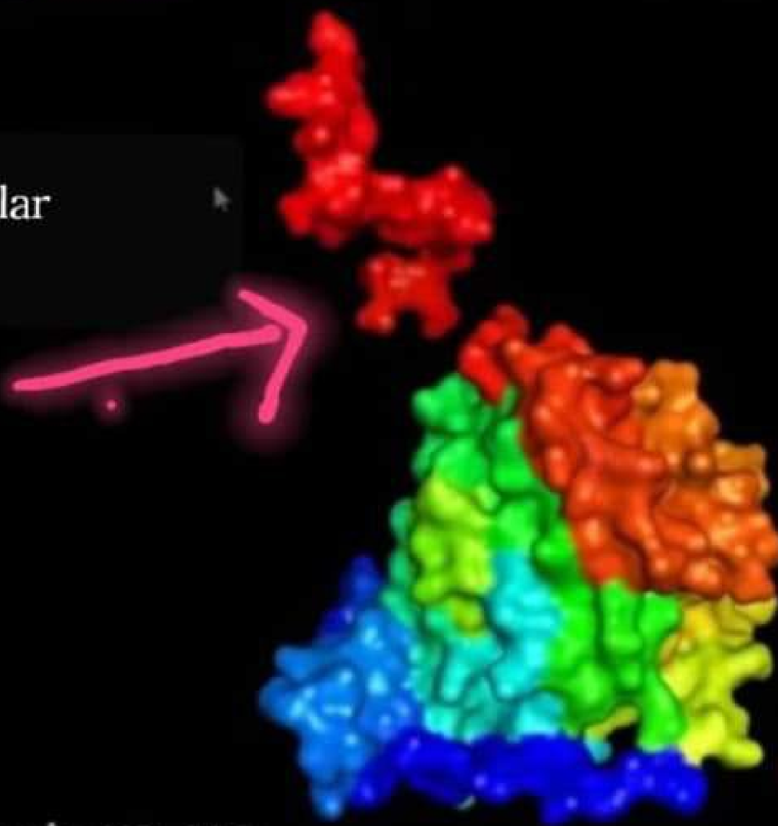
أو 2 parts ، الجزء الأحمر إللي برة ده بنسميه extracellular part أو بيسموه

extracellular domain وساعات بيسموه α domain

والجزء المكلكع إللي تحت ده بنسميه ال Intracellular أو ال β domain

الدوا أو ال ligand يجي يمسك بالجزء ال extracellular إللي هو إللي فوق ده ، لما يبقى

Activated ، يقوم يأكتف الجزء اللي تحت إللي هو ال β domain

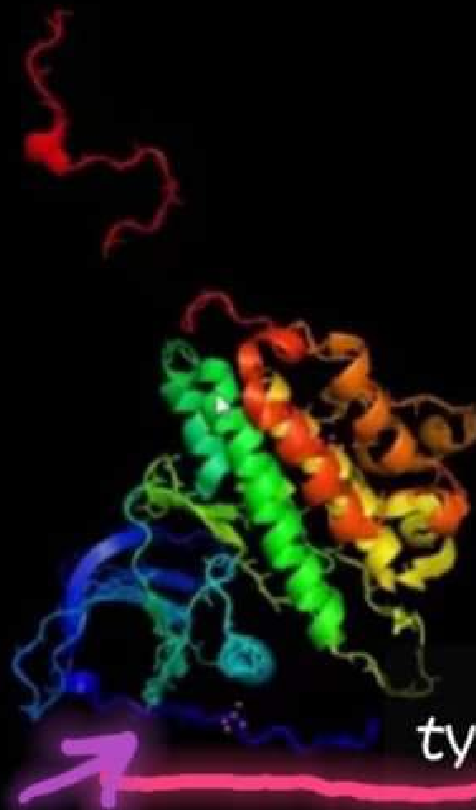


ال β domain بقا linked جوه ، ممكن نشوفها هنا ، linked جوه ال cell محتاجه اسمها tyrosin kinase (الأزرق إللي تحت) ، لما ال Receptor يبقى ⇐ ⇐ Activated

يقوم الجزء إللي تحت ده (tyrosin kinase) يبقى ⇐ ⇐ Activated

لما ال tyrosin kinase يبقى Activated هيعملنا سلسلة من الأحداث نسميها chain of event

• على حسب بقا نوع ال Receptor



طيب أشهر دوا بيشتغل على هذه ال family من ال Receptor إللي هو Insluin hormon

ال hormon Insluin لوحالك بال MCQ ال Receptor بتاعه على طول الخط ينتمي للعيلة

إللي اسمها tyrosin kinase linked ، يعني معظم ال hormones تشتغل على Receptor

← Intracellular النوع الجاي إللي هحكيلك عنه ، لكن الإنسولين وإن كان هرمون

بيشتغل على ال tyrasin kinase linked Receptor بيجي كتير بال MCQ إياك تنساه.

النوع الرابع يا شباب من ال Receptors والأخير:

النوع ده بالحقيقة من أكتر الأنواع إللي محيرانا ← هم بيسموه Intracellular Receptor

أو الأدق إنك تقول nuclear Receptor ليه؟؟

زي ما انت شايف كده بيبقى globular ptn عبارة عن جزئ معقد جداً من البروتين

مكون من أكتر من chain ، إنما بيبقى ← Indirect contact with DNA

يعني النوع ده مش موجود على ال cell membrane زي التلات أنواع إللي فاتو

ده نوع موجود جوه ال nucleous وإذا الدوا طاله واشتغل عليه يبتدي البروتين

إللي انت شايفه أو ال Receptor ده يتحكم بال expression of gene

← either إنه يعمل يزود ال exepression أو يعمل Repression

الأدوية إللي بتشتغل على هذه الفصيلة من ال Receptor أشهر أمثله ليها هي عموماً Hormones

يعني ال Sex hormon زي ال estrogen ، progesteron ، testosteron

ال Cortisol كمان مهم جداً إللي هو ال corticosteroid دي بتجي بال MCQ كتير

تاخد بالك أن بال MCQ ساعات يقولك Corticosteroid act on which type of Receptor:

تقله ← nuclear Receptor أو تقله DNA linked Receptor

أو تقله Intra cellular Receptor حسب بقا الاختيارات إللي جيالك

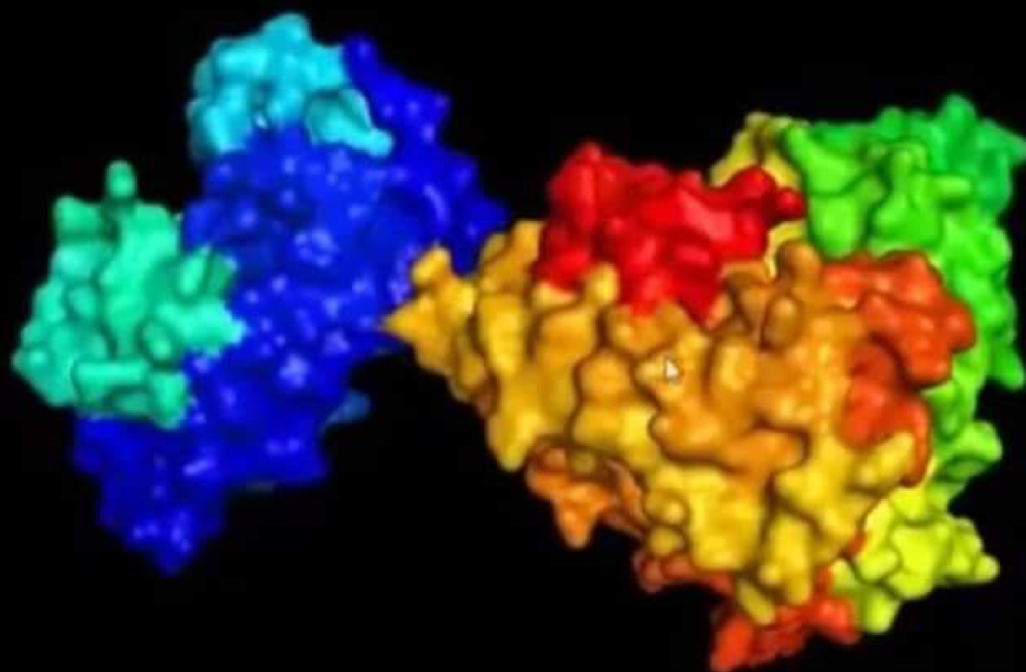
النوع بقا ده من ال Receptor بيبقى تأثيره بطيء جداً ، ليه ؟!

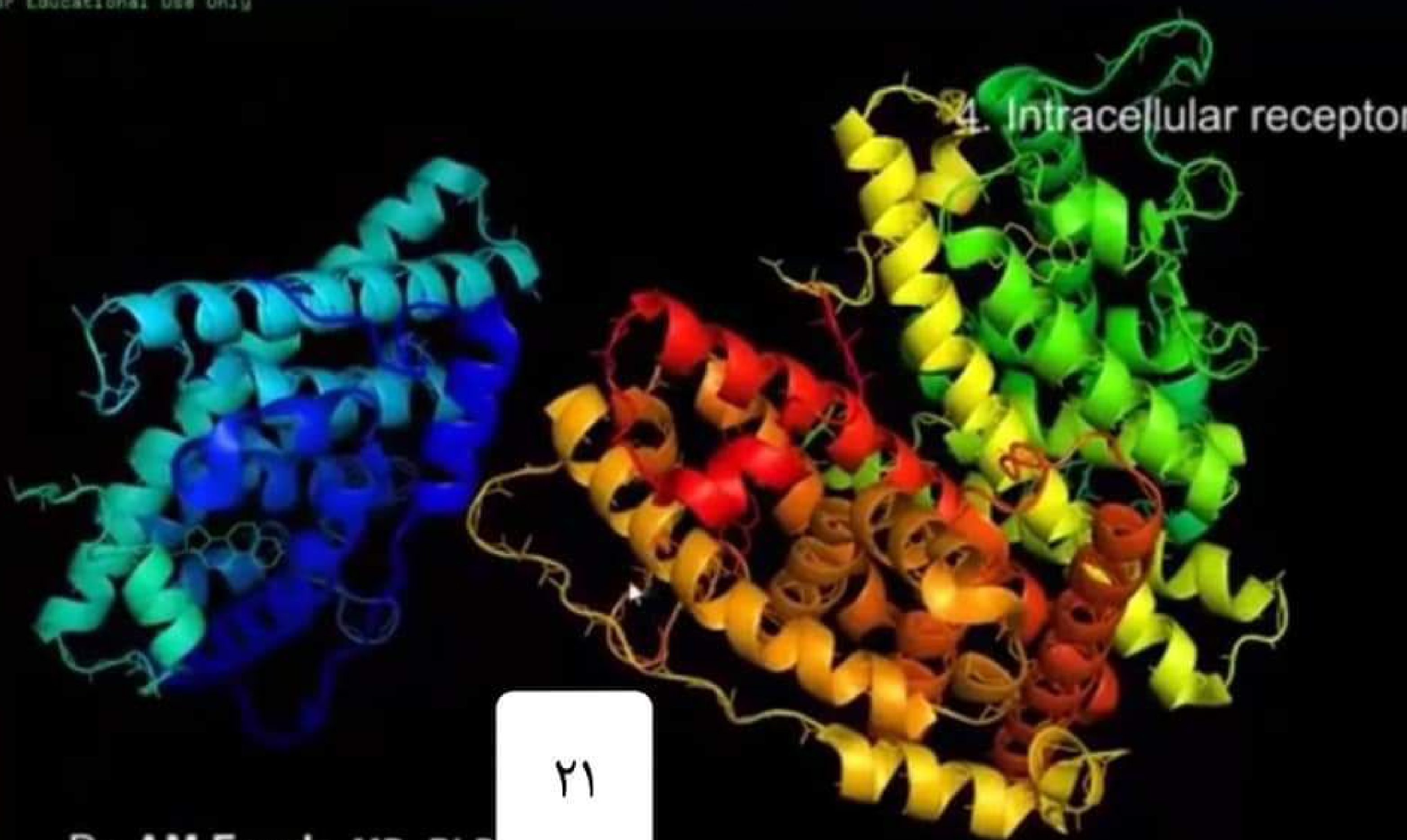
لأن على ما تشتغل وتجيب نتيجة ، طبعاً الدوا على ما يوصله من على ال Surface من برا وبعدين يعدي

بال cytoplasm وبعدين يدخل جوه ال nuclear ويطول ال Receptor ده بياخد وقت

وكمان على ما ال Receptor يشتغل ويعمل gene expression دي تاخد وقت لذلك ال Response دايماً بيبقى Slow

*


4. Intracellular receptors
٢٠
Dr. AM Fouda MD, PhD
General Principles - Lecture 01: Drug-Receptors: binding and effects


For Educational Use Only
4. Intracellular receptor
٢١
Dr. AM Fouda MD, PhD
General Principles - Lecture 01: Drug-Receptors: binding and effects

22

مش بس slow ⇐ وال effect بيفضل ⇐ for prolonged time

أنا هحاول أوريلك ده ال Receptor بتاع ال estrogen تحديداً يعني

يعني ال estrogen باعتباره ⇐ one of the sex hormon ⇐ فهو بيشتغل على النوع ده من ال Receptor

أنا عايز أوريلك ال estrogen فين؟ وبالظبط ماسك إزاي وبيشتغل إزاي ، هنشوفه بال Cartoon

أنا عايزك لو إنت بطل وعينك زي الصقر تشوف ال estrogen ماسك فين

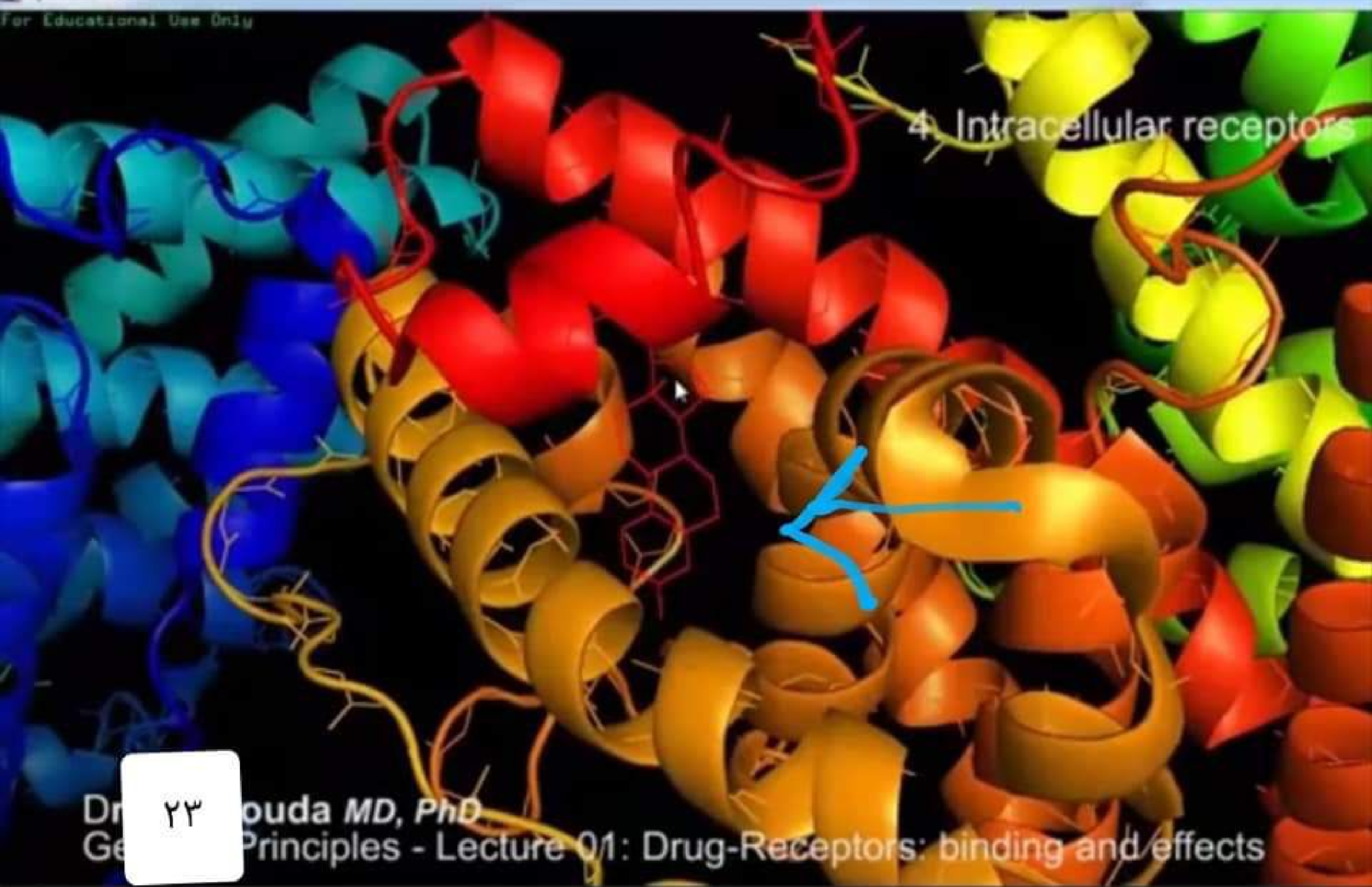
هنعمل زووم ونشوف ال estrogen مستخبي فين جوه ال Structure

شايف الأحمر ده ، هو ده ال estrogen [ ] الكيميا إللي انت عارفها وال steroid Ring

إللي انت عارفها وهو ده المكان بتاعه، شايف ماسك إزاي بال Receptor ومستخبي جوه

خالص وعلى فكرة ال estrogen مبيمسكش مكان واحد ، هتلاقيه ماسك كمان بالحتة الزرقة دي

* كأن عندي اتنين estrogen ماسكين .


For Educational Use Only
4. Intracellular receptors
٢٣
Dr ouda MD, PhD
Ge Principles - Lecture 01: Drug-Receptors: binding and effects


For Educational Use Only
Intracellula
٢٤
Dr. AM Fouda MD, PhD
General Principles - Lecture 01: Drug-Receptors: binding and

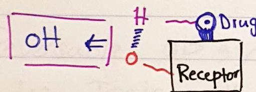
صفحة ٢٥

النوع ده مهم ال Receptor زي ما أنا بأكدلك تاني إنه من أكتر الأنواع إللي محيرانا، لأنه التحكم في ال genes مسألة مش سهلة والتعامل معها صعب جداً وممكن تعمل كارثة
يعني انت ممكن تخترع دوا أو أدوية أدوية، يعني مثلاً كل الأدوية إللي بتسبب ال cancer
أو معظم من الأدوية بقا نقول ايه ال pollutant أو الحاجات الملوثات، إللي بتعمل cancer
كلها Interact مع هذا النوع من ال Receptors وبالتالي لما Interact مع النوع ده
من ال Receptor بالتالي جينات بتشتغل وجينات بتتقفل والنتيجة بعد سنين
إنك تلاقي ال carcinogenic effect بان بعد سنين
كمان مثلاً في حالة ال estrogen مثلاً، لو انت أديت estrogen وبدأ يشتغل على هذا النوع
من ال Receptor مش هيبان النتيجة من يوم وليلة "، ده انت تعال هات مثلاً ولد صغير
male ولد عنده ١٠ سنين، وابتدي اديله estrogen إللي هو ال female hormon
هل هيبان عليه التأثير بكره؟ هل بعد شهر؟ لأ هيبان عليه التأثير لما يبقى بال Adult age
وهو عنده 15 - 16 - 18 سنة، هيبتدي بقا ال estrogen إللي انت اديته قبل 5 سنين
يبان عليه ولذلك النوع ده من ال Receptor قد يكون تأثيره ممتد لسنوات وممكن انت
تدي دوا يشتغل على هذا النوع من ال Receptor وتأثيره هيبان على العيان بعد سنتين، تلاتة، أربعة
ولذلك Be careful و Be cautious انك تتعامل مع هذا النوع من ال Receptor
أو إنك تدي أدوية ... يعني خليك حذر جداً وانت بتتعامل معاه
زي ما قلتلك وهرجع أكد تاني إن من فصيلة الأدوية إللي بتشتغل على هذا النوع من ال Receptor
عشان ال MCQ ال estrogen إللي انت شايفه ده " sex hormon " عموماً
وال steroid متنساش أبداً إلي هو ال Corticosteroid " Cortison "
متنساش أبداً، دي أشهر حاجات بتشتغل على النوع ده من ال Receptor

[24:05 الدقيقة]

طيب بعد ما شفنا الReceptor وأنواعهم وعرفنا إزاي ممكن الدوا يشبك فيها ، هقلك أن
أي Receptor من الأربعة إللي انت شفتهم ، سواء كان النوع الأولاني
إللي اسمه Direct Ion channel linked أو النوع التاني إللي اسمه Gptn linked
أو التالت إللي اسمه tyrosin kinase linked أو النوع الرابع اللي اسمه Intracellular
أي واحد في الأربعة دول ، لو دوا راح يشبك فيه ، مؤكد الدوا هيشبك بايه ؟
بـ bond هيعمل حاجة اسمها Chemical bond (رابطة) طيب الرابطة دي
عندنا ؟؟ احنا عندنا تلات أنواع من ال bonds الرئيسية :

1- عندنا النوع الأولاني والأكثر شهرة ، إللي اسمه H-bond معناه ايه ؟
ال drug طبعاً chemical molecule معقد وال Receptor زي ما انت شفته كده كان برده بروتين
معقد جداً وعليا chains ،
تصادف إن في atom في الدوا بتاعك فيه H-atom وفي atom أو Residue
من ال Amino Acid إللي في ال Receptor صدفت إن فيه [O_2] أوكسجين
فال H-atom مع ال Oxygen atom يعملو رابطة إللي انت عارفها بالكيميا
إللي كان اسمها OH



يبقى دي اسمها H-bond . [hydrogen bond]
أو تصادف إن واحد منهم [ال drug أو ال Receptor] فيه H والتاني فيه N فيعملو NH
الرابطة إللي اسمها NH
طبعاً الكتاب عندك كاتب إن الرابطة تحصل بين H و H [H.....H] هو يعني
بيسهل عليك الأمور أوووي ، إنما هي بالحقيقة الرابطة بتحصل مابين H و O
أو H و N .
عايز أقلك وأطمنك احنا مش بتوع كيميا و We are not going إن
احنا نمتحنك بالكيميا والروابط
لكن عايز أقلك لو جالك سؤال إن أشهر bond ممكن الدوا يعملها مع الReceptor
قول ال H-bond .
وكل ما الدوا يعمل H-bond كتيرة مع ال Receptor ، كل ما يكون ارتباطه أقوى
وكل ما يكون صعب إنه يخرج من ال Receptor وبالتالي نقول إن ال Affinity
بتاعته أعلى .
طيب ده أول نوع من ال bond وأشهرهم

٢ تاني نوع من ال bond بسموه Ionic bond أو ساعات يسموه electrostatic
يعني صدفت إن الدوا بتاعك يكون مشحون بشحنة عكس إللي مشحون منها ال Receptor
وانت عارف من الفيزيا إن ال opposing charges بتكون Attracting يعني
يتجاذبو لبعضهم ، يعني لو صدفت وكان الدوا مشحون ب ⊕ وال Receptor ⊖
أو العكس ، يقوم يعمل رابطة اسمها Ionic bond ودي Strong
هي قوية آه ← But Reversable يعني هي أيوه قوية جداً لكنها
Reversable وكلمة Reversable مهمة جداً عندنا ليه ؟
لأن ممكن الدوا يروح يشبك بال Receptor برابطة Irreversable وبالتالي يبقى
من الصعب جداً يسيب ال Receptor
لكن أنا بأكد عليك وبقولك إن ال Ionic bond دي هي تاني نوع من ال bond
ورغم انها very strong لكنها ما زالت Reversable
يعني لو انت غلطت وأديت للعيان دوا بيشبك ب Ionic مع ال Receptor
ما زال هناك فرصة إنك تصلح الخطأ وتدي دوا يكسر ال bond ويطلع
الدوا من ال Receptor

طبعاً ناهيك عن النوع الأولاني ال H-bond برضو كان Reversable
يعني النوعين الأولانيين دول ال H bond وال Ionic دول Reversable
وده إللي يهمنا ، يعني دي الكلمة إللي تهمني Reversable ولا لأ ...

٣ النوع التالت بقا من الروابط يا بطل اسمه Covalent bond بالعربي بيسموها رابطة تساهمية
يعني صدفت إن one atom في ال Receptor المدارات بتاعها [outermost orbit]
تداخلت مع ال outermost orbit مع one atom بتاعت الدوا

يعني atom في الدوا مع atom في ال Receptor ← ال outermost orbit تداخلت
بحيث إنها عملت Sharing ل pair of electron ، يعني اتنين الكترون
أصبحو متشاركين ما بين الدوا وال Receptor .
أصبح مفيش حد فيهم يقدر يستغني عن التاني ، لإن هم اتنين الكترون والاتنين
[drug وال Receptor] مشتركين فيهم ،
وبالتالي هذه الرابطة بتبقى Very Strong ، إذا سمعت إن في دوا بيمسك ب Covalent
مع ال Receptor ، اعرف انها very strong ، وبالتالي IRreversable

طيب دي تهمنا بايه ، ليه بندرسلك هذا الكلام ،، علشان احنا كتير جداً ، طول ما احنا ماشيين بالمنهج ، هنقلك إن الدوا الفلاني بيعمل weak bond ساعات ستبدل كلة weak ب Reversable يعني يقلك متخافش كتير أوووي منه ، حتى لو غلطت فسهل تتعامل معاه

لكن هتبقى بقا في مشكلة لما يقلك الدوا IRreversable أو بيشبك بال Receptor ب Covalent bond ده معناه إن هذا الدوا هيبقى صعب جداً إنه يسيب ال Receptor وبالتالي هيبقى له [long duration of Action] وهيغلبك وممكن يموت العيان

طيب وبما إنه Irreversable طيب وبدين الجسم بيتعامل معاه إزاي ؟
يقلك لا والله الجسم عمره ما يعرف يتعامل معاه
الدوا اللي بيشبك ب Covalent bond ده ، معادش له حل ، غير إن الجسم ياخد ال Receptor ده بالدوا على بعضهم كده أهو ويخرجهم أو يعملهم endocytosis أو يعملهم degradation ... whatever بأي طريقة
عايز أقلك إن الجسم مش هيعرف يتخلص من الدوا لوحده ، لازم يتخلص من الدوا مع ال Receptor لأنهم أصبحو One Unit
طيب وايه اللي هيحصل ،، الجسم بقا يصنع New Receptor
طيب ما الحكاية دي بتاخد وقت ، يقلك آه ،، عشان كده قلنالك إن الدوا له long duration

كده أديتك فكرة عن التلات أنواع من ال Bond الرئيسية ، اللي أي دوا يقول أي دوا ممكن يعمل مع أي Receptor من الأربعة اللي انت شفتهم معانا .

طيب تعال بقا دلوقتي ندرس موضوع مهم جداً ، يعني هتبقى مذاكرتك عنيفة أووي بقا من أول الموضوع ده 66 إللي اسمه

• Biological effect (sequances) of Drug Receptor Binding •

انت عرفت أن الدوا ممكن يشبك بال Receptor بتلات أنواع من ال Bond عرفتهملك ومعرفت أربع أنواع من ال Receptor ، كويس.

تعال بقا نشوف ايه إللي هيحصل بعد ما الدوا مسك في ال Receptor
طيب ده دوا هنديله الرمز A راح مسك ب Receptor هنرمزله R

A + R

عملو رابطة مع بعض رعملو حاجه اسمها ⟸ AR [Drug Receptor Complex]

ياترى ال Drug Receptor Complex ممكن يعملو ايه أو احتمالاته ايه ؟

① ممكن زي ما قلتلك الدوا يبقى Agonist يعني بيروح ينبه ال Receptor

② ممكن يبقا الدوا راح شبك وخلاص معملش حاجة ، يعني شَغَل ال Receptor على الفاضي يبقى نسميه Blocker أو Antagonist

③ ممكن احتمال تالت هنشوفه يبقى بين البينين اسمه Partial agonist

لكن ① و② دول الاحتمالين الرئيسيين .

يبقى إذا دوا شبك في Receptor وعمل Drug Receptor Complex انت عندك
احتمالين كبار يا Agonist يا Antagonist

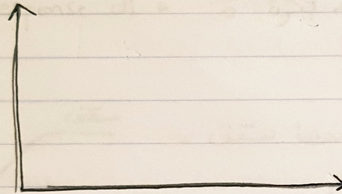
طيب تعال نعيش شوية في الاحتمال الأولاني ، هنفرض إن الدوا بتاعنا Agonist
ونشوف كده ندرس تفاصيل جوه الموضوع ده ...

طيب الدوا اللي راح يشتغل في Receptor وشغّله وعمل Response ، كدة شغله عندنا يعني عمل Response ، عمل حاجه شفتها بعينك ، يبقى اسمه Agonist

طيب لو انت حبيت تعمل Graphic Representation أو علاقة بيانية تمثل اللي هيحصل عشان نشوفه بعينينا

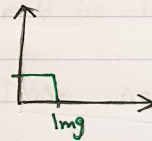
لو هنفترض إن المحور X (X- axis) هنحط عليها حاجه اسمها Drug Dose أو الجرعة بتاعت الدوا أو ساعات تقول Drug Concentration

وهنا على المحور Y هنحط حاجه اسمها ايه ← ال Drug Response اللي هتحصل وندرس ...

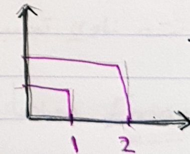


تعالو كده بالراحة نشوف وبالمنطق ايه اللي ممكن يحصل ..

حضرتك لما تدي الدوا ب Dose مثلاً وليكن 1mg هتلاقي ال Response عندك بدأت تظهر

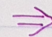


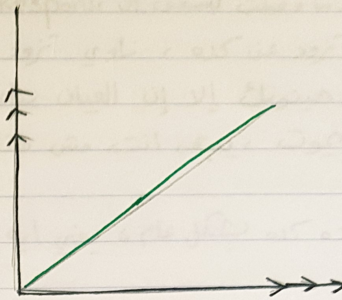
طيب زودنا ال dose شوية خليناها 2mg هتلاقي ال Response اللي عندك بدأت تظهر أكتر



طيب كل ما هتزود ال dose ، ايه اللي هيحصل يا بطل هتلاقي ال Response بتزيد بنفس القدر ، تقدر بالحالة دي تعمل خط مستقيم كده يمثل العلاقة البيانية اللي ما بين ال Dose وال Response هنسميها

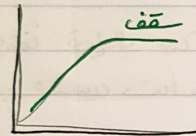
Dose – Response Relation





طيب ال Dose- Response Relation دي هتفضل الخط مرسوم لحد امتى
تفتكر كل ما تزود ال dose لحد بكرة ؟ ، ال Response هتزيد
بردو لحد بعدبكرة ؟ ? أبداً

أي علاقة بالدنيا لازم يبقى ليها حاجه اسمها سقف ،



السقف عندنا ده هنسميه Emax يعني maximal effect

EMax : the maximum effect could be obtained by the Drug

يعني هتيجي نظرياً ،نظرياً عند Dose معينة اهي ،، مهما تزود عنها بقا
ال effect معادش بيزيد أو ال Response معادتش بتعلى ، لأنك مش ممكن
تتخطى 100٪ ← Response
يعني انت ناوي تجيب 110٪ من ال Response ؟ ، لأ

اذاً Emax معناها قدرة أي دوا على أنه خلاص وصل للسقف بتاعه

طيب افرض انت بقا ايه ، اتصدرتلي وقلتلي طيب أنا هزود الدوا
هقلك مش هتاخد Response ، تقلي بقا أنا مزاجي أزود الدوا
هقلك مش هتاخد غير toxcisty

يعني بعد ما وصلت لسقف ال Response ال desired اللي كنت عايزه
ناوي تزود عن كده ، ناوي تزود ال dose يعني ، ناوي تدي أكتر
مش هينوبك إلا إن الحيوان بتاعك يجراله حاجه أو ال animal اللي بتجرب
عليه يموت ، يبقى انت مش هتاخد غير toxcisty مش هتاخد effect

طيب ده كده بشكل عام ، يعني ايه كلمة Dose Response Relation اتفقنا...

طيب احنا عندنا بقا أي Agonist بالدنيا لما يديلك Response هو بالحقيقة
احنا عندنا نوعين كبار من ال Response :-

[1] نوع هنسميه : Graded Response يعني متدرج

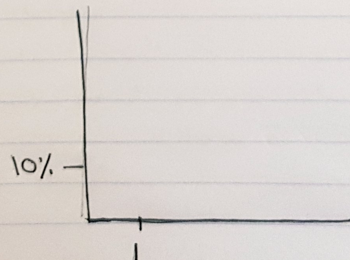
[2] ونوع يا بطل اسمه : Quantal يعني كمي

ايه يعني Graded , Quantal ?! تقلك تعال كده بالراحة نفترض إن
ال Agonist بتاعنا كان حاجة زي ال Adrenaline اللي انت درسته بالفسيولوجي
معانا ودرسته بال ANS

هفرض إن الباشا أنا بجرب على ال Adrenaline ، تقلك كويس
طيب هنعمل علاقة بيانية اللي احنا عارفينها Dose-Response
طيب في العلاقة دي مثلاً هنفرض إن ال adrenalin بجربه على ال Heart
سواءً Isolated أو Not Isolated

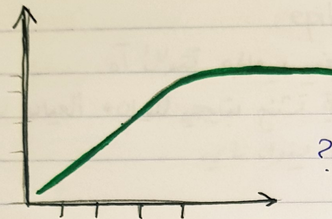
انت عارف يا بطل ~~ا~~ ان ال Adrenalin بيزود ال Heart Rate ولا لأ
طيب أنا هدرس هنا ال Response هعتبرها Heart Rate

لو انت أديت dose ال adrenalin تمثل (1) (1Mg) مثلاً
هتلاحظ ال Heart Rate زاد بنسبة Say ← 10%
Say يعني مش رقم محدد



طيب لو زودنا adrenalinال (2) ← الHeart Rate يزيد أكتر
طيب زودت ال adrenalin ← ال Heart Rate يزيد أكتر
وهكذا هتفضل تعمل كده تزود وهتعمل curve لحد ما تلاقي نفسك وصلت لسقف

السقف ده اسمه Emax



طيب هنا بالحالة دي ال maximal effect هيبقى ايه؟

هتقول والله ال Emax معناها إن الadrenalin وصل ال Heart لأقصى قدرة ممكنة من ال Heart Rate ، معادش الHeart يقدر يسرع عن كده
هتقولي طيب وافرض زودت الadrenalin ، هقلك ال Heart مش هيسرع
هتقولي أنا هزود ، هقلك ارجع بقا لل Autonomic ، قلتلك زمان
ان ال adrenalin لو تخطى جرعة ممكنة كان بيدخل العيان بحاجة اسمها
ventricular fibrillation (VF) وساعات يعمل cardiac arrest
يوقف القلب ، يبقى انت لو زودت الدوا بتاعك عن ال Emax
لو أديت جرعة أعلى من ال Emax مش هينوبك خير انك تدخل العيان ب toxicity

طيب هذا النوع من ال Response بنسميه ليه Graded
لأن انت ملاحظ ان ال Response كانت متدرجة أو معنى بالانجليزي يعني تقول
→ the Response proportionally Related to the Dose

تزيد ال Response بقدر معين ، يعني يكاد يكون رياضي
ال 1mg مثلها كم ٪ من ال Response وهكذا
يبقى ده Graded Response

إنما في نوع تاني من ال Response بقا اسمه Quantal Response يعني كمي.
Quantal جت منين؟ هقلك إن ممكن يكون الدوا بتاعك الشركة عملاه ...
حتقلك شركة مثلاً تقلك ايه، أنا اخترعت دوا جديد لل epilepsy.
ال epilepsy إللي هو الصرع اسمه كده epilepsy
طيب الدوا بتاعك يا شركة بيمنع ال epilepsy يعني بيعالجه تقولك آه
طيب أنا هسألك هو ال epilepsy ده مش دي نوبة تشنج بتجي للعيان، العيان بيوقع على الأرض ويتشنج كده لمدة دقيقتين، تلاتة، وبعدين يفوق تاني

طيب الدوا بتاعي عشان يبقى بيعالج ال epilepsy يعني بيمنع النوبة إنها متجيش
طيب حكاية إنك تمنع النوبة دي، أو تمنع ال epileptic attack تتسمى graded
برده بزمتك ولا أفضل تتسمى Quantal

يعني ايه Quantal يعني ⇐ All OR None يعني يا آه يا لأ
يا تحصل يا لأ، يعني الدوا بتاعي يا يمنع ال attak أو ميمنعش ال attack

All or None it's not graded
يعني مفيش حاجه اسمها إن الدوا بتاعي يمنع ال attack يخليها تيجي نص نص
مفيش حاجة كده بال epilepsy، هو ال epilepsy يا يجي ١٠٠٪ يا يتمنع ١٠٠٪

طيب لو أنا بقلك أنا عايز أعمل Dose-Response Relationship ل هذا الدوا
هنعملها إزاي؟ وقبل ما أدخل في الجزء ده، عايز أقلك إن احنا دايماً لما نيجي نجرب
دوا مبنجربوش على بني آدمين احنا بنجرب الدوا دايماً على Animals يعني
بنجيب Animal models، نجيب فيران تجارب نعملها model لل Diseas بتاع ال human
بالظبط، يعني نخلي الفيران مثلاً مصابة بحاجة زي الصرع كده ونبتدي نجرب عليها الدوا
فلما بقلك هجرب، نفترض Animal مبدئياً احنا مبنجربش على بني آدمين ....

طيب حضرتك ناوي تجرب الدوا، هنجربه على Animal ونعمل Dose Response Curve هتقلي
عمرك ما هتعرف تعمل الدوا تجربه على Animal واحد أو على tissue واحد ليه؟
لأنك لو جبت Animal واحد مصاب بال epilepsy هتيجي تدي الدوا مثلاً جرعة (١)
مفيش حاجه حصلت، ال Animal مثلاً ما زال بيجيله ال epilepsy

طيب زودنا (٢) [زودنا ال dose] مفيش حاجه والله ، برده ال animal ما زال بيجيله epilepsy .... عند Dose معينة (تلاقي هوب) تلاقي ال epilepsy معادش بيجي

قبل كده مكانش نافع ، يعني الجرعات اللي ماقبل دي ، ولا كأن ال animal كان بياخد دوا كان ال epilepsy بيجيله برده ، إنما عند Dose معينة بدأ ال epilepsy ← 100% ميجيش

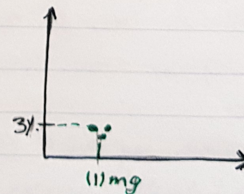
كده انت متعرفش تعمل curve عملنا على animal واحد ، لأن كل animal بيديك قراءة واحدة عند جرعة معينة ال epilepsy معادش بيحصله خلاص ...

طيب ولبعدين هنعمل curve إزاي ؟ ده أنا عشان أعمل curve لازم يكون عندي قراءات مختلفة يعني Responses مختلفة قصاد Doses مختلفة وأعمل علاقة

هنا بالحالة دي قالولك العلماء متعرفش تعمل علاقة بيانية أو Dose Response curve في Animal واحد انت يابطل تجيب 100 ← Animal ← مثلاً هنعتبر 100 animal أو 1000 يعني Quantity ونجيب ال 100 animal دول نعملهم models ل epilepsy ، يعني نعملهم epilepsy نمرضهم بال epilepsy

نديلهم دوا يعملهم epilepsy وابتدي أجرب عليهم الدوا بتاعي ال 100 ← At the same time ويارتت ال 100 animal يكونو من نفس ال sex ونفس الظروف ونفس كل حاجه ، عشان ايه عشان كل القراءات تبقى دقيقة .

هاجي على ال 100 دول ← In the same time ← كده وأدي ل 100 animal أديلهم كلهم مع بعض 1mg من الدوا بتاعي الجديد اللي أنا عامله ، اللي أنا بجربه على ال epilepsy هديلهم 1mg واتفرج وأشوف ، جايز ألاقي ال dose ال 1mg دي منعت ال epilepsy مثلاً في تلاتة animal أو في اتنين أو في خمسة أو أي عدد في الحالة دي أقوم جاي على المحور Y وأقوم كاتب 3%



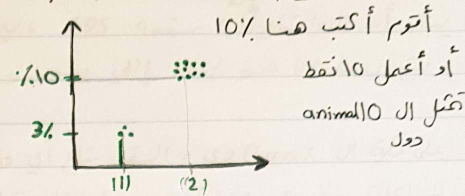
هنا مش معناها 3% من ال Response ، ده معناها أن تلاتة animal من ال 100 اتعالجو بال dose دي أو أحط تلات نقط تمثل ال 3animal

طيب وبعدين أزود الدوا شوية (2) ألاقي ممكن عدد أكتر من ال animal المصابين بالمرض معادش بيجيهم المرض وليكن بقو 7 أو 8 أو 10

أقوم أكتب هنا 10٪

أو أعمل 10 نقط

تمثل ال 10 animal دول



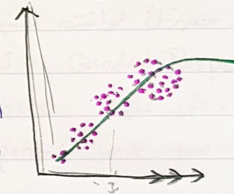
بردو أرجع وأقلك ال 10٪ دي مش معناها 10٪ من ال Response ، دي معناها 10 animal من ال 100 إللي بجرب عليهم معادش بيجلهم المرض بالجرعة دي (2)

طيب هزود شوية ، هلاقي نسبة ال animal إللي معادش المرض يجيلها تكتر ... وهكذا

يبقى أنا كل ما أزود ال dose هلاقي ال number of animal إللي معادش يجيلهم المرض بيزيدو

ابتدي بقا ، أقوم أوصل وأعمل خط بيسموه Trend line بالكمبيوتر

يمثل ال Response بال 100 animal دول



هنا بقا الخط إللي أنا عملته ده ، هل ده ممثلاً ب animal واحد ؟؟ هتقلي لأ ده ب 100 ، هقلك يبقى مسموش graded Dose Response سمته Quantal

Quantal يعني ايه ؟ يعني هذا الخط أو هذا ال curve Dose-Response

يعبر عن ال Response في 100 animal ، دي حصيلة قراءات 100 animal

وبردو يا بطل هوصل زيه زي ال graded هوصل لحاجة اسمها Emax بردو.

يعني ايه Emax : يعني هتقلي والله الدوا بتاعي وإن كان هو بيمنع ال epilepsy وأنا بجربه ب 100 animal ، لكن ممكن ألاقي إن في 95٪ من ال animal تعالجت عند Dose معينة وبقيت ال 5٪ متعالجوش ، مهما أزود ال dose خلاص ، سقف الدوا كده سقفه 95٪

لو 100 animal بيتعالجو هم 95٪ إللي جابو نتيجة عند ال maximal dose [عند ال maximal Tolerated dose] والباقي ال 5٪ مش نافعين

ال 5٪ إللي مش نافعين دول ، القضية بقا ليست قضية Dose

القضية إن ال 5% أو ال 3% الباقيين دول ، مش نافعلهم الدوا ده ، أقوم أدور على دوا تاني ينفعلهم

يبقى أنا الدوا بتاعي (يعني) أي سقفه 95% ، يعني ايه ال Emax بتاعته 95% ، يعني هو لو انت بتجرب على 100 هو 95% إللي بيجيبو نتيجة و whatever بقا بعد كده the Dose

على فكرة ال Emax دي ، السقف بتاع أي دوا يا تقول عليه Emax يا تقول efficacy ساعات بنسميه efficacy ، براحتك قولها زي ما تقولها ، يعني قول Emax, قول efficacy
يعني أقدر على المثال ده أقول إن ال efficacy بتاع الدوا الفلاني بتاع الشركة دي
ال efficacy بتاعته 95% ، أو ال Emax بتاعته 95% أو قدرته القصوى 95%

طيب يا بطل كده انت أخدت فكرة عن نوعين من ال Response :
طبعاً النوع الأولاني ده ال Graded تقدر تعمله في One animal ، يعني تقدر انت حضرتك لو انت بتجرب مثلاً دوا زي ال adrenaline ،، ال adrenalin بيعملك Graded Response ، تقدر تجيب adrenalin وتجيب tissue زي ال heart مثلاً (واحد) وتجرب عليه different doses من ال adrenalin وتعمل curve سميه
⇐ Graded Dose-Response Curve ⇐ في animal واحد أو في tissue واحد

لكن زي ما قلتلك ال Quantal متعرفش أبداً ،، ال Quantal لو في دوا بيجيب نتيجة ، بيعالج مرض هو أصلاً [Quantal Response]

متعرفش تعمل Dose Response curve إلا إذا جبت Quantity أو number من ال animal

طيب لو جالك في امتحان آخر السنة تقول ، ثلاث أربع فروقات ما بين ال graded وال Quantal
أصبحت سهلة جداً : ✓

نقرة (1)

Graded Response by defenetion : the Response proportionally related to the dose
يعني معناها إن Increasing the dose بتاع ال drug ⇐ [Will lead to parellel Increas In the Response]

Page 37 of 52

أما بال Quantal Response :← the Response isn't graded it's all OR NoNe
يا تحصل يا لأ

نمرة (2) :-

ال Graded Response هي ال Response إللي بتشوفها في معظم الأدوية ، يعني غالبية الأدوية إللي هتتعامل معاها في حياتك هي تنتمي للعائلة دي ال Graded
إللي هو كل ما تزود ال dose يزيد ال Response معاك بشكل متدرج

أما قلة من الأدوية ، قلة بس من الأدوية هي إللي انت هتشوفها بتعمل حاجه اسمها Quantal Response
زي أدويتك مثال بأدوية الصرع بال epilepsy أو الأدوية إللي بتعالج Arrythmeia
Arrythmia يعني اللخبطة إللي بالقلب ومن اللخبطة إللي بالقلب All or None
يعني يا تحصل يا متحصلش

فلو انت بتجرب Anti arrythmic drug على animal وال animal ده عنده arrythmia
متعرفش تجرب على animal واحد ، لأن الدوا عند جرعة معينة هيضيع ال arrythmia
جايز قبلها مكانش بيضيع ال arrythmia ، يبقى انت تجيب حوالي 100 animal
وتجرب عليهم عشان تاخد قراءات مختلفة

طيب ده من حيث الفرق بين الاتنين أو الفروقات البسيطة إللي مابين الاتنين ....

ليه بقا بنشغلك يا رجل بالحاجات دي مع إنني قولتلك بأول الكلام خالص ان احنا
مهتمين بأنك تبقى يعني ايه ، يعني هنديلك الفارما بنسميها clinical pharmacology
يعني احنا مش بندرسلك الأدوية من منطق رياضي ولا صيدلي ، لا احنا بندرسلك clinical
يعني هندرسلك الجزء إللي clinical

طيب ده هيفيدك بايه ؟ إللي بتقوله ده هيفيدك بايه
هيفيدك بأنك أنت لو جالك مندوب شركة ، ساعات المندوبين بتوع الشركات بيجيلك العيادة
يقلك والله الشركة بتاعتنا طلعة دوا ، الدوا ده بيعالج الحالة الفلانية ، ومحصلش ، وهايل
مفيش حاجة اسمها هايل ومفيش حاجة اسمو الدوا محصلش
ايه حاجة لازم أردها للمعايير العلمية وأقله طيب ←

الدوا بتاعك هايل ، طيب يا باشا احنا نعمله أو هل الشركة بتاعتك عملت **Dose Response Relation**
جايز المندوب يقولك ليه يا دكتور بتسألني السؤال ده ، أقلك الله ، أي دوا بالدنيا
لازم أعمله علاقة بيانية عشان أخد منه ٣ تلات معلومات رئيسية :
علشان أحكم أنا بقا إن كان الدوا هايل زي ما انت بتقول ولا لأ

طيب ايه بقا التلات حاجات إللي احنا هنشوفهم من أي Dose Response Relation curve

⇐ التلات معلومات إللي انت عايزهم

① أول معلومة مش الدوا بتاعك عامل curve زي كده (Emax) واتفقت معاك إن في حاجة اسمها Emax

طيب يا بطل أول معلومة بتهمني في أي دوا في الدنيا إني أعرف سقفه (Emax) فين ؟

وسقفه زي ما قلتلك يعني Emax أو efficacy ، لازم تقول ال efficacy بتاعتك كم بالمية

يعني ميجيش مندوب أدوية ويقولك الدوا بتاعنا ده هايل ، قله هايل دي مفهاش ال efficacy

بتاعته كم ، يعني لو أنا بعالج ١٠٠ عيان ، بيعالج منهم كم لو أنا بديه بال full dose

إللي هي ال maximum tolerated dose يعني الجرعة المسموح بيها ، أتوقع كم % بيتعالجو

تلاقيه سكت ،، يبقى هو مش عارف ..

يبقى انت بقا تقول له شوف لازم تعرفني ال Emax بتاعت الدوا سقفه فين ؟

عشان أبقى عارف راسي من رجليا ...

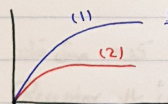
طيب .. في دوا تلاقيه شاطر أووي ،، تلاقي ال Emax بتاعته تقترب من 100%

يعني بيشغل ال tissue بال maximum capacity أو لو انت بتديه على ١٠٠ عيان بيعالج ال ١٠٠ عيان

وفي دوا تلاقيه خايب تلاقيه عامل كده (Emax) ال Emax بتاعته خايبة

تلاقي مش محصل حتى 60% مهما أزود ال dose هو آخره كده

في الحالة دي يا بطل لو عندك الدوايين بالشكل ده



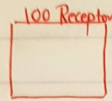
(١) بيجيبلك full Emax

و(٢) مش قادر يجيب ال full Emax مهما بتدي .

يبقى (١) نسميه *full agonist*

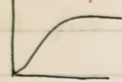
و (٢) نسميه *partial agonist* يعني جزئي

طيب ايه إللي يخلي دوا full agonist ودوا تاني partial agonist



لو تيجي لل cellular level ، لو دي خلية من خلايا جسمك
هنفرض إن عليها 100 Receptor

في دوا شاطر ، الدوا ده بيشغل ال 100 Receptor يبقى هو إللي بيجيبلك 100% Response



بس نظرياً يعني عشان أكون دقيق معاك لو الخلية عليها 100 Receptor لو بفرض يعني
معندش دوا في العالم هيشغل ال 100 ، مستحيـــل أي دوا في الدنيا يشغل 100% من ال Receptor
دايماً بيبقى في جزء من ال Receptor مش شغال ، دايماً كده ، مهما تعمل ، مهما يكون الدوا شاطر
يبقى دايماً في جزء من ال Receptor كده بيسموه Spare Receptor يعني جزء نايم من ال Receptor ... محدش بيجي ناحيته ،، احتياطي

أنا هفرض ان الدوا بتاعي شغل أقصى امكانياته ، يعني شغل الجزء الأقصى من ال Receptor
مشغل الجزء المسموح بيه ، الأقصى .... يبقى اسمه full agonist

إنما في دوا تاني يروح لل 100 Receptor دول ، يقوم يشغل منهم 60% بس
مهما تزود ال dose هو قدرته كده 60% يقلك والله ما هشغل ، اضرب راسك بالحيطة أنا 60%
يبقى ده اسمه partial agonist

← Partial agonist بقا ايه إللي خلاه كده ،، كيمياء الدوا كده مش قادر تشغل ال Receptor بال full capacity تاعتها ، يعني هو يروح يمسك بال Receptor هيمسك فيهم
يعني الدوا هيروح يمسك بال 100 Receptor الدوا مقصرش ولا انت قصرت بال dose
يعني هو راح شبك في ال 100 Receptor
لكن في الحقيقة بعد ما شبك في ال 100 ، مش قادر يشغل ال 100 Receptor بال full capacity بتاعتهم
بيشغلهم بس بال 60% أو بال 70%
فنطلق عليه كلمة ← partial agonist

What is full agonist :

يبقى ⇐

Full agonist : it's the agonist that give ~~100%~~ full Response (maximal Response)

أما ال Partial agonist :

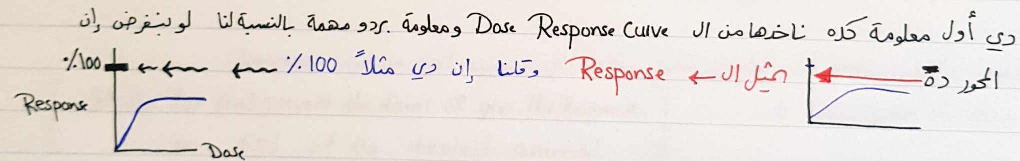
partial agonist : it's the agonist that usually give Submaximal Response at full occupancy

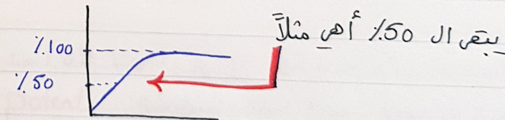
كلمة full occupancy : يعني انت اديت الدوا ، والدوا راح شبك في كل ال Receptor
هو مقصرش ولا انت قصرت ، لكن هو الدوا قدرته كده ، آخره 60%
مش قادر يعلى عن 60%

طيب ... يبقى دي أول معلومة خدناها من ال Dose - Response Curve ، الدوا بتاعك سقفه فين
وبناءً على سقف الدوا قسمت ال agonist لـ ① agonist شاطرة أووي ⇐ full agonist

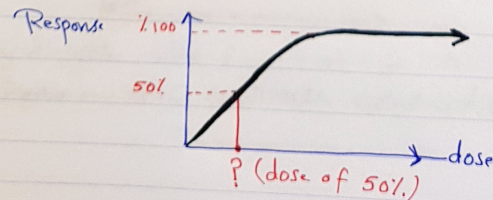
② agonist مهياش شاطرة أوي سمبناها ⇐ Partial agonist

دي أول معلومة كده ناخدها من ال Dose Response Curve ومعلومة بردو مهمة بالنسبة لنا لو بنفرض إن





أنا لازم أعرف أي دوا في الدنيا ، شركة اخترعته ، لازم تقلي ال 50% بتاعته فين ؟
يعني ال Response 50% بتاعته ، ال dose اللي جابت ال 50% كانت كام ؟



ال dose إللي جابت 50% دي بنسميها ⇐ ED 50 (ال dose اللي جابت effect بنسبة 50%)

effect ← dose اللي جابت ← نسبة 50%

طيب يا باشا لوانت بتعرف ال ED50 في ال graded Respons ... بتبقى ايه ؟ ولو انت بتعرفها بال Quantal بتبقى ايه ؟ تعرف تعرفهالي ؟ هوضحهالك أنا

ال Ed50 أو ساعات بيسموها EC50 عشان لو جتلك بال MCQ

EC 50

effect ← concentration ← 50% نسبة ← الي جاب

لو انت بتتكلم عن Graded Response يبقى تعريفها ⇐

it's the dose that gives 50% of the fully Response

oR 50 Response of the Emax

الجرعة إللي بتجيب 50% من ال Respons إللي 100%

آومال لوانت بتتكلم عن Quantal يعني انت بتدي دوا ل 100 animal يبقى ⇐

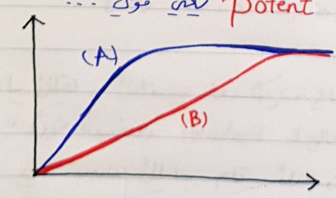
It's the dose that prevent the Diseas In 50% ⇒ [من الanimal اللي بجرب عليهم]

فهمت الفرق : يعني بال graded بتقول الجرعة إللي بتجيب 50% من ال Response

وبال Quental تقول ⇐ [it's the dose that prevent the diseas oR give the Response in 50% of the tested animal]

طيب يا باشا ودي تهمنا في ايه : تهمنا لأن احنا عندنا دايماً كل ما يكون الدوا بيجيب 50% من ال Response بجرعة قليلة بنقول عليه Potent يعني قوي ...

يعني مثلاً Say أنا عندي دوايين



لو أنا بسألك ال two curve دول هل ستفهم واحد ؟ تقلي yes ال efficacy بتاعتهم وحدة ستفهم واحد خلاص ، يعني لما أديت الدوايين بالجرعة القصوى بتاعتهم ← مقصروش معاك

لكن في خلاف ، الخلاف جاي منين ؟ جاي من إن curve متأخر على التاني ، طيب والتأخير ده سببه ايه ، سببه ان الدوا الأولاني جاب 50% من ال Response بدري ..

أما الدوا التاني جاب 50% Response ب dose عالية ، يعني تأخر على ما جاب ال 50% من ال Response

لو قلنا الدوا الأولاني جايب 50% من ال Response مثلاً ب 2mg

الدوا التاني جايب نفس ال 50% بس جايبها مثلاً ب 15mg

في الحالة دي أقول ← ان Drug A أكثر "Potent" "is more Potent" عن Drug B

* Drug A is more potent than Drug B

لكن الاتنين (A, B) ليهم ← the same efficacy نفس ال Emax

يعني في الآخر وصلوا ال tissue لنفس المستوى ، لنفس المرحلة ، جابولي بالآخر نفس ال effect

لكن كان الخلاف بس ان واحد أسرع من التاني في ال 50 % ، يعني كان أسرع منه في الوصول لل 50% يعني جابها بدري لكن بالآخر الاتنين زي بعض في ال efficacy

طيب أنا كده أخدت مصطلحين أو أخدت يعني two Item من ال Dose Response Curve

① في مصطلح اسمه efficacy يعني سقف الدوا فين ، أقصى effect ممكن تتوقعه

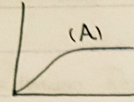
② في مصطلح تاني اسمه ED50 إللي هي الجرعة إللي بتجيب 50% من ال Response كانت كام ؟

عشان أعرف الدوا ده كان potent ولا لأ ، بيجيب 50% بدري ولا لأ

طيب ، هديلك مثال ، أو اختبرك كده ، وأدردش معاك بشوية حاجات أشوف انت فهمتني ولالأ ؟
ولو حبيت أنكشك يعني في الامتحان ، هتعرف تصمد معاي ولا لأ

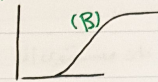
• هنفرض ان جالك مندوب في العيادة ، مندوب بتاع شركة دوا بيستلمك ، بيقلك يا دكتور احنا شركة عملنا دوا رائع جداً بيعالج الصداع مثلاً "بيعالج ال Headacht وبيضيعه فوراً" ومش عارف ايه وعمّال يقول شعر بالدوا بتاعه ، طلع من عندك قام جالك مندوب تاني بيقلك احنا بقا الشركة الفلانية مش الشركة الأولانية ، واحنا عاملين دوا برده لل Headacht بيجيب مفعول رائع جداً وهايل ومحصلش ، ومعرفش ايه

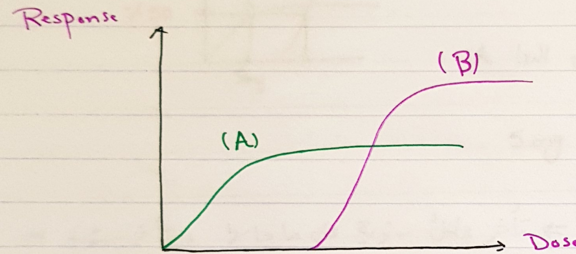
طيب مثلاً ، انت بقا لو على غرض بتقارن الدوايين ببعضهم ، يعني بتشوف مين أحسن من التاني
افرض ان انت عالم وقاعد بمعمل وعايز تعمل مقارنة ما بين الدوا إللي المندوب الأول جابهولك
والدوا إللي المندوب التاني جابهولك



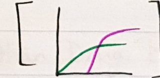
عملت Dose Response Curve للدوا الأولاني لقيته عامل كده
ده دوا A ، بتاع الشركة الأولانية

وبعدين جيت تعمل Dose Response Curve للدوا التاني لقيته عامل كده
وليكن الدوا B





يبقى انت عندك two Drugs لهم ← the same mechanism و the same effect
وبيعالجو نفس المرض بس من شركتين ، شركة Drug A وشركة Drug B
وانت بتجرب لقيت المنظر ده



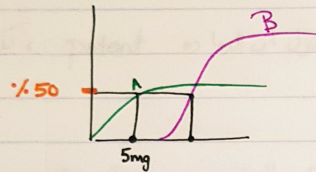
وأنا بسألك ، هقلك مين أحسن من التاني ، تقوم انت لو ود معلم وناوي لتبقى عالم بجد
وتتكلم Scientific ، تقلي مفيش حاجه اسمها أحسن ، في حاجة اسمها ان احنا نرد
الكلام للمعايير العلمية ونقارن

الدوايين على السبورة أهو ، كل واحد ليه ميزة عن التاني
أولاً الدوا B ← ال efficacy بتاعته عالية يعني say مثلاً هنفرض إنه جايب 100%
أو ال Emax بمعنى آخر ← 100% ← يبقى الدوا ده هايل

طيب والدوا التاني ، تقول لأ الدوا التاني مكانش قد كده ، ال efficacy (Emax) بتاعته
مكانش متخطي ال 60%

في الحالة دي أقول أن Drug B ⇐ Is more efficant ⇐ than Drug A

• Drug B is more efficant than Drug A
يعني بيجيب نتيجه أعلى من Drug A بال full dose (High dose)
يعني لو وقتنا ال dose لقينا ان Drug (B) بيوصل ال tissue لل maximum Response
بيجيب أقصى نتيجة.



إنما تعال لو انت بتقارن على مستوى ال 50%

لو عملت خط مستقيم مقابل ال 50% هتقابل الدوا A
عند dose مثلاً say ⇐ 5mg
يعني Drug A جابلنا 50% عند 5mg

في حين ان نفس ال 50% ⇐ Drug B ⇐ تأخر عليا شوية على ما جابها ، تأخر شوية على ما جاب ال 50% ⇐ say مثلاً ⇐ جابها ب 10mg
هو جابها بس متأخرة ، احتاج dose أعلى شوية عشان يجيبها
⇐ بالحالة دي بنقول ⇓

Drug A is more potent than Drug B
يعني A رغم ان كان سقفه كان قليل ، انما مليش دعوة بالسقف دلوقتي
أنا بتكلم على ال 50% ، هو كان بيجيب ال 50% بدري ، بـ dose أقل
انما لما أنا ~~فتحتله~~ فتحتله ال dose مقدرش يكمل ، يعني هو خدعني Drug A
ضحك عليه ، بالأول جابلي 50% ب dose قليلة جداً فأنا توهمت ، اتهيألي ان ال drug ده ايه
اللي محصلش بقا ، اتهيألي اني أنا لما أديه ب dose زيادة شوية هيطير الدنيا
لقيته لما أديته ب dose عالية مقدرش يساعد أكتر من كده

أما DrugB اللي تأخر عليه شوية ، أنا ظنيت انه دوا خايب لأنه تأخر عليه على ما جاب ال 50%
انما بعد ما جاب ال 50% ، قام طار في السما وجابلي ال 100% مثلا Response
لما زودتله ال dose وتفوق على Drug A

يبقا في حين ان Drug A تقدر تقول عليه انه ← more Potent
يعني يقدر يجيب ← 50% Response بدري
كلمة Potency of the Drug يعني مصطلح له علاقه بال 50% بتاعت ال Response
ال dose إللي هتجيب 50% Response بنسميها ED50 زي ما قلتلك أو EC50
اللي انت عارفها

يبقى ← what is ED50 (EC50) ؟
• it's the dose that give 50% Response
ودي بتعبر عن ال potency لل drug
كل ما يكون ال EC50 صغيرة كل ~~ما تقدر~~ منقدر نقول ان الدوا ده potent ، لكن مش هو ده المعيار ، مش ده الحكم النهائي

انت كطبيب ميهمكش أووي ال potency ، ميهمكش الدوا بيجيب 50% من ال Response بكام
انت كطبيب بتعالج الناس ، انت مهتم جداً بال efficacy ، مهتم انك تعرف سقف الدوا منين
قدرته ايه .. يا ترى لما أدي الدوا بتاعي بال full dose ، سيبلك من ال dose اللي
بتجيب 50% .
لما أدي الدوا بتاعي بال full dose المسموح بيها ، اللي الشركة قايلالي عليها
المرض هيروح بنسبة 100% ولا لأ

لو أنا بجرب على 100 عيان أو استخدمه على 100 عيان .. 100% ليتعالجو ولا لأ ؟
طيب بلاش 100% طيب 90% ، طيب 70% إللي هو ال Emax يعني
في الآخر إللي هيهمك كطبيب ، مصطلح ال Emax

لأنه في الآخر ، حكاية 50% دي ما أنا أقدر أزود ال dose زي ما أنا عايز
يعني أنا ليه هشغل بالي بكلمة ال dose إللي بتجيب 50%
طيب ما أنا كطبيب عايز أتكلم عن 100% مش عايز 50%

لكن عموماً وعلى أي حال ، دايماً الأدوية بنقارنها ~~على~~ على مستوى ال 50% .. في كتير أووي من الأدوية
بنقارنها على مستوى ال 50% (على مستوى ال Potency)
لما تقرأ بأي كتاب وتقولك ان الدوا ده Is more potent than الدوا الفلاني
مش معناها انه أفضل ، مش معناها انه بيعالج الناس ، لأ ، كلمة more potent معناها
بيجيب 50% من ال effect ب dose صغيرة

لكن ممكن هذا الدوا اللي بيجيب ٥٠٪ بجرعة صغيرة ، ميكونش بيجيب ١٠٠٪ من ال Response
لو انت زودت ال dose ، ويكون دوا تاني ⇐ less potent ⇐ يعني كان بيجيب ٥٠٪
متأخر إنما لما تديه ب dose عالية يجيبلك ١٠٠٪

سيبك بقا من ده يابطل (ال potency) ، انت يهمك ال Emax ويهمك ان الدوا يكون more efficent ، كل ما الدوا يكون more efficent ، كل ما يكون ~~بلنسبة~~ بالنسبة لك هو ده
الدوا اللي تستخدمه وهو ده الدوا اللي يمشي معاك .

طيب يا باشا ، تاني يبقى كده احنا اخدنا كم معلومة من ال Dose - Response Curve
عد معايا عشان تفكرني لأني أنا بنسى :-

خدنا معلومة اسمها efficacy (سقف ال curve فين ، سقف الدوا فين ، نهايته ....)
وخدنا معلومة اسمها ED50 (EC50) بتاعته كام ، أو بيجيب Response 50٪
ب dose قد ايه ، وبناءً عليها نقدر نقول ان الدوا الفلاني more potent من دوا تاني
بس مش ده الحكم النهائي

وبعدين في معلومة التالتة اللي ناقصاني بقا ، ، ال Toxcisty بتاعت الأدوية

اكتبهملك هنا علشان متنساهمش [١] أول معلومة تكلمنا عنها Efficacy سقف الدوا فين

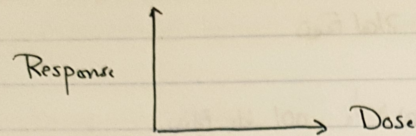
[٢] تاني معلومة potency معناها بيجيب ٥٠٪ بجرعة قد ايه

[٣] تالت معلومة toxcisty اللي هتكلم عنها

* ال toxcisty بتاعت الدوا ، ياترى الدوا ده toxic ولا لأ

طيب جاتز المندوب اللي جالك من الشركة ، اللي جاي يعلن عن الدوا بتاعه ويروج الدوا بتاعه
يطلع الدوا بتاعه رائع جداً ، Potent ، efficent ، إنما toxic في الآخر

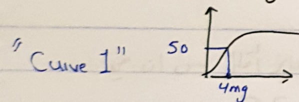
يبقى أنا لازم أعرف المعلومة التالتة من ال Dose- Response Relation
حضرتك لو ده Dose Response Relation



لو انت عايز تختبر ال toxcisty بتاعت أي دوا ، اوعى تقلي هختبر ال toxcisty على البني آدمين ، هختبر ال toxcisty بالأول خالص على ال animal
وإذا ثبت انه الدوا مهواش dangerous نبتدي بقا بمرحلة ~~على الحقة~~ لاحقة على البني آدمين تحت Regulation وتحت قوانين صارمة .

إذا أنا هعتبر إني بجرب الدوا على ال animal وعايز أشوف الدوا toxic ولا لأ
طيب... الأول حضرتك هتدي جرعات مختلفة من الدوا وبتعمل Dose- Response Curve

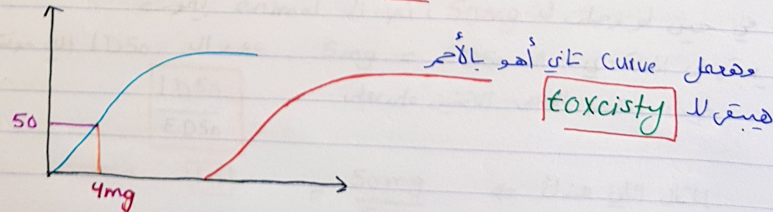
يعني say مثلاً الدوا بتاعك كان بيعالج ال Headach كان analgesic " مسكن " ، فانت هتجيب فيران تجارب وهتجرب عليهم الدوا وتشوف ال dose اللي جابت ٥٠٪ من ال effect
يعني لو انت بتضيع ال pain ، بتضيع الألم اللي عند العيان ، بتشوف الجرعة اللي جابت ٥٠٪ وتسجلها ، الجرعة اللي جابت ٥٠٪ سميناها ED50 ، سجل عندك say مثلاً ال ED50 بتاعت الدوا ده 5mg طيب كده أنا عرفت ال ED50 بتاعت الدوا



ناقصني معلومة ، عايز أعرف الدوا هيموت امتى ، طيب هعمل ايه بقا يا شباب

بعدما عملت ال 'Curve '1 ، هعمل Curve تاني موازي له على نفس ال animal بس المرة دي مش عشان أختبر ال effect ، مش عشان أشوف الجرعة اللي بتجيب ٥٠٪ من ال effect ، لأ أنا عايز أشوف ال dose اللي بتموت ٥٠٪ من ال Animal يبقى أنا هفتح ال dose

وهعمل Curve تاني أهو بالأحمر هيبقى لل toxcisty



طيب هفتح ال dose بقا وابتدي أدي جرعات زيادة زيادة لحد ما أشوف 50٪ من ال animal
ماتو بجرعة قد ايه ، مش هستنى لما ال Animal كلها تموت

لو انت بتجرب على 100 animal ، 100 Rat ، أو 100 فار تجارب
شوف ال dose اللي موتت 50٪ منهم وسميها بقا المرة دي بالظبط LD50

يبقى أنا عندي مصطلحين ، مصطلح اسمه ED50 معناها ال Dose اللي عالجت المرض
بنسبة 50٪

طيب و LD50 (lethal Dose) معناها ال Dose اللي موتت 50٪ من ال Animal

طيب يا باشا ، لو انت بتجرب على بني آدم ، لو بفرض انه الدوا بتاعك مهواش خطر أوي
وبتجرب على بني آدمين متقولش والنبي LD50 ~~احسبها~~ استبدلها بمصطلح اسمه TD50
يعني Toxic بلاش ما تقول lethal ، فانت لو بتجرب على بني آدمين مش معقول تقول lethal
الجرعة اللي بتموت 50٪ ~~من~~ من البني آدمين ، إنما يُسمح لك تقول عايز أشوف ال dose اللي بتجيب
Toxic اللي بتعمل أعراض جانبية في 50٪ منهم
هنستبدل LD50 ب TD50 لو انت بتجرب على بني آدم يعني

whatever أنا ميهمنيش اني أنا أشتغل بكلمة T و L ، أنا عايز أقلك بس ان في
جرعة ، لو احنا جربنا على ال animal في جرعة بتموت 50٪ اسمها LD50

اقسم الاتنين على بعض : هنفرض يا بطل انه الدوا بتاعك بيعالج ال 50٪ من ال animals
بجرعة 5mg ، يعني 5mg بتعالج 50٪ من ال animal من المرض اللي عندهم

في حين لو وصلت ل 50mg ، نص ال animal بيموت
يبقى في الحالة دي : ال ED50 = 5mg ، " و ال LD50 اللي موتت نصهم 50mg
طيب اقسم ~~الاتنين~~ الاتنين على بعض

$$\frac{LD50}{ED50}$$

بالمثال اللي عندك ← $\frac{50 mg}{5 mg} = \boxed{10}$

يعني تقدر بشكل تاني ، تقلي الجرعة القاتلة عشر (١٥) أضعاف الجرعة اللي بتعالج ، صح كده
يعني ال animals بيتعالجو بجرعة معينة ، لو الجرعة دي وصلت عشرة أضعافها ال animals تموت

المعادلة دي اللي انت بتقسم ال $\frac{LD50}{ED50}$ هنسميها ← Therapuetics Index (TI)

ده مهم جداً مصطلح ال TI مهم أووي أووي عندنا بالفاما ، ومهم جداً لأمان الأدوية
وعشان تعبر عن أمان أي دوا ،، الدوا ده آمن ولا لأ ، لازم تقلي ال TI
بتاعته كام ، طيب اختبرلك كده اختبار على نفس المنوال ده

في المثال السابق كان ال TI كم ؟ ← كان 10 ، يعني الجرعة اللي بتموت ١٠ أضعاف
الجرعة اللي بتعالج

طيب افرض انه في دوا عندك لما قسمت ال LD50 على ال ED50 ← لقيته 2
تعرف تقلي معنى ده ايه يا بطل ؟ معنى ده انه الجرعة اللي بتموت ضعف الجرعة اللي بتعالج
يعني ال animal أو البني آدم ياخد قرص بتعالج لو غلط وخد قرصين يموت
يبقى ده دوا مقدرش اعتبره آمن ، يبقى الدوا ده إلى حدٍ ما اعتبره خطر
اللعب معاه خطر ، ده أي غلطة بالجرعة تموت

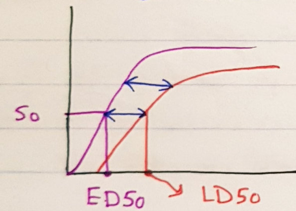
طيب افرض انه حصيلة القسمة دي [$\frac{LD50}{ED50}$] لقيتها مثلاً ، كانت الجرعة اللي بتعالج
2mg ، والجرعة اللي بتموت 1000mg
يعني ال animals تتعالج ب 2mg وبتموت عند 1000 mg
اقسم كده يا بطل $\frac{1000}{2} = 500$ بالحالة دي ال TI لهذا الدوا 500

يعني الجرعة القاتلة 500 ضعف ، يعني أنا ممكن أتعالج بقرص ، لكن عشان أموت محتاج 500 قرص
الدوا ده هيبقى آمن ، يبقى كل ما يكون ال TI حاصل قسمة ال toxic dose على
ال theraputic dose ، كل ما يكون الرقم كبير ، كل ما يكون الدوا ده آمن
لما يكون الرقم كبير تقول على الدوا ← wide theraputic Index
أو ساعات تقول ← wide theraputic window
معناها الفرق ما بين ال toxic dose وال theraputic dose فرق كبير جداً

ده مهم بقا ليه ؟ علشان في ناس كتير أوي بتغلط ، كبار السن أو حتى اللي بيحب ينتحر ^^
في واحد مثلاً يجي ينتحر بدوا ، يقوم يختار دوا يكون آمن لأنه مش دارس فارما ، يختار دوا
مثلاً ال therapeutic Index بتاعه = 500 يعني هو علشانه يموت محتاج الجرعة 500 ضعف
فـ كان يجب عشانه ينتحر بجد انه ياخد 500 ضعف ، يعني هو علشانه ياخد 500 قرص
تلاقي الخايب اللي عايز ينتحر ومش دارس فارما يعني ، تلاقيه مثلاً خد 30 قرص
وجاي المستشفى ، طيب يا أهبل ال 30 قرص اللي أخدتها مش هيموتك ، لأن أصلاً
الدوا عشانه يموت ويسمم ال TI بتاعته 500 ، فهو لو دارس فارما كان عرف إن ال TI
بتاعت الدوا = 500 ، فـ كان يجب لو هو كان عايز ينتحر بجد لو هو صادق يعني
فـ اللي هو بيعمله كان يجب انه ياخد 500 قرص مياخدش 30 قرص

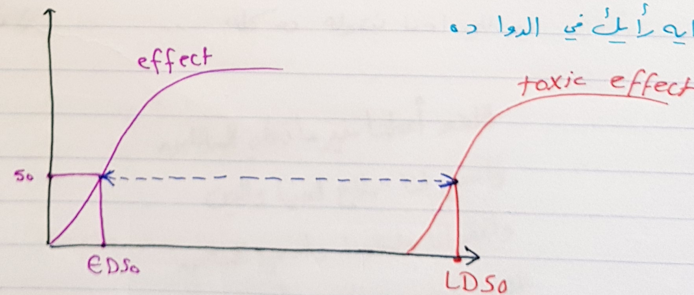
يبقى إذاً ، كل ما يكون الدوا له wide therapeutic window يبقى الدوا ده آمن
وكل ما يكون له narrow therapeutic window يبقى غير آمن

لو أنا عايز أختبرك كده وأشوفك ودح لمّاح ولا لأ هعمل curve كده



ده كده الفرق ما بين ال ED50 وال LD50
الفرق مش كبير ، ده له narrow therapeutic Index
الدوا ده ممكن يعمل مشكلة لو العيان غلط في الجرعة ، يموته

طيب ايه رأيك في الدوا ده



الجرعة اللي بتموت بنسبة 50% بعيدة جداً عن الجرعة اللي بتجيب effect
لو كانت الجرعة اللي بتجيب effect = 2mg ، الجرعة اللي بتموت تكون = 100 ولا 200
يبقى ده له wide therapeutic Index (window)

كل ما يكون الدوا له wide theraputic Index ،، كل ما يكون أفضل .

بالنهاية ، عايز ألخصلك اللي بقوله

أي دوا بالدنيا نفترض انه agonist بعمله اختبارات ونعمل علاقة بيانية ما بين ال dose
وال effect اللي هيجيبه الدوا ، العلاقة البيانية دي باخذ منها تلات معلومات مهمين جداً
بالنسبة لأي طبيب في العالم

المعلومة الأولانية [١] ال efficacy بتاعته ، سقفه كان فين ، يعني قدرته قد ايه
أقصى أمل أو أقصى effect أخده منه قد ايه لو ~~[illegible]~~ أعطيته بال full dose

المعلومة التانية [٢] ال potency يعني بيجيب ٥٠٪ من ال effect عند جرعة كام
المعلومة التالتة [٣] ~~[illegible]~~ بيموت ٥٠٪ من ال animal اللي بجرب عليهم عند جرعة كام
وكلمة بيموت سميناها LD50

* قسمنا الجرعة اللي تموت على الجرعة اللي بتعالج طلعنا ~~[illegible]~~ مصطلح TI
وعرفنا انه كل ما تكون الفرق ما بين الجرعة اللي بتعالج والجرعة اللي بتموت ، كل ما يكون الفرق
واسع وكبير ، كل ما يكون الدوا ده آمن جداً ومفيش خوف منه ، متخافش ~~[illegible]~~
لو العيان بلع منه Toxic dose ، متقلقش مش هيموت ، مش هيجراله حاجة

لكن كل ما يكون الدوا له narrow theraputic Index يعني الفرق ما بين الجرعة اللي بتعالج ٥٠٪
والجرعة اللي بتموت بنسبة ٥٠٪ ، كل ما يكون الفرق ضيق ، معناها الجرعة اللي بتعالج
قريبة أووي أووي من الجرعة اللي بتموت ، فلو العيان أخطأ وخد dose عالية شوية
هيروح فيها ...

يبقى كده احنا خلصنا الجزء الأولاني بتاع كما لوكان الدوا agonist ، الفيديو اللي جاي بقا
~~[illegible]~~ نفترض فرضية أخرى ونتكلم عن الدوا كما لو كان antagonist ، نتكلم عن فرضيات
واحتمالات أخرى غير اللي احنا بنقوله ده كله ... // 1:14:06 مدة الفيديو //

اللهم أعطنا خير ما تعطي السائلين
واجمع لنا صلاح الدنيا والدين
واغفر لنا ولوالدينا ولجميع المسلمين
اللهم أذهب عنا الحزن وأزل عنا الهم
واطرد من نفوسنا القلق ، واجعل لنا
من كل هَمّ فرجاً ، ومن كل ضيق
مخرجاً ، برحمتك يا أرحم الراحمين

#لعلي_أفيدك ♥

30 /6/ 2019
6:00pm